



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

**UTILIDAD DEL FEV_6 Y DEL COCIENTE FEV_1/FEV_6
COMO FACTORES PRONÓSTICOS EN LA
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN REALIZADO PARA LA OBTENCIÓN DEL
GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA POR

EVA PRATS GRACIÁ

DIRIGIDA POR

EL PROFESOR

FRANCISCO GARCÍA RÍO

MADRID, 2011

Carpe Diem

A papá

*A **Manolo**, siempre a mi lado, transmitiéndome serenidad y seguridad*
*A **Pablo y Elena**, mis dos chiquitines, la luz de mi vida*
*A **mi querida mamá**, gracias a la cual soy quien soy*

Agradecimientos

Al Dr Francisco García Río, director de esta tesis. Gracias por permitirme llevar a cabo lo que, hasta que le conocí, parecía un imposible. Gracias por dedicarme su tiempo. Gracias por su apoyo, su constancia y su gran capacidad de trabajo, que son sin duda, para mí, el ejemplo a seguir.

Al Dr Ancochea, Jefe de Servicio de Neumología del Hospital de la Princesa de Madrid. Su ayuda y su apoyo han sido cruciales para mí en más de una ocasión.

Al Dr Zapatero Gaviria, mi jefe. El mejor jefe que he tenido.

Al Dr Borbujo, Jefe de Servicio de Dermatología del Hospital de Fuenlabrada. Gracias por creer en mí y no permitirme dudar.

A Rafael Navalón, responsable de Documentación y Codificación de Gestión de Pacientes del Hospital de Fuenlabrada. Un excelente profesional y un gran amigo.

A Montserrat Domínguez y Juan Medino, del Servicio de Obtención de Documentación del Hospital de Fuenlabrada. Capaces de encontrar las referencias bibliográficas más recónditas, y cuyas excelentes sugerencias me ayudaron infinitamente para orientar mis búsquedas.

A Gerardo Aguado, Director de Productos de Hospital Hispania. Una de las personas más amables y resolutivas que he conocido.

A Luis Lechuga y a Juan Carlos Román del Departamento de Informática del Hospital de Fuenlabrada. Gracias por poner a mi disposición su ayuda, su tiempo, sus conocimientos y su simpatía. Sus ideas me evitaron muchas, muchísimas horas en la recogida de datos de los pacientes. Recuerdo con cariño cada vez que he acudido a ellos con un problema, para mí “insalvable”, y la manera eficiente en la que ellos los resolvieron en apenas unas horas.

A mis compañeras y amigas, las doctoras **Paloma Pardo** Rovira, **Sonia Gutierrez** Gabriel, **Elena Tejero** Sánchez y **Adelaida Gavilán** Casado. Sin ellas puedo decir, sin dudar, que este trabajo no hubiese sido posible.

A todos y cada uno de los **pacientes** que han contribuido a que esta tesis sea una realidad.

A mi amiga **Susana Fernández Simal**, porque sólo una gran amiga se ofrece a ayudarte de la forma en que ella lo hizo.

A mi amigo **Sergio Nogales**, capaz de hacer magia con un ordenador.

A mis amigas **Mª José** (la alegría), **Sonia** (la lealtad), **Teresa** (la serenidad) y **Mamen** (la simpatía).

A mis amigos **Carlos, Gabriel, Jorge y Javi**, por la risas que nos pasamos todos juntos.

A mi querida hermana, **Elena**, y a su estupenda familia, **Javier, Lucía, Jaime y el chiquitín que va a venir**. Porque les quiero mucho y sé que siempre están ahí para lo que haga falta.

Gracias a **Gema** y a **Ana**. Aún recuerdo aquella tarde, después de tantísimas horas de estudio, cuando no sabíamos qué especialidad debíamos elegir...

Gracias a **Encarna y Encarnita**, por preocuparse por mis avances y darme ánimos.

Gracias a los que me apoyaron con sus palabras de ánimo.

Gracias también a los que intentaron desanimarme, porque con cada palabra de desaliento me hicieron crecer más y más...

ÍNDICE

I.- INTRODUCCIÓN	1
A. Generalidades	2
B. Epidemiología de la EPOC	6
C. Historia natural de la EPOC	10
D. Factores pronósticos	16
E. Nuevas variables espirométricas	32
 II.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	 47
 III.- PACIENTES Y MÉTODOS	 50
A. Diseño	51
B. Selección de la cohorte de estudio	53
C. Procedimientos	58
D. Variables	67
E. Análisis estadístico	68
 IV.- RESULTADOS	 69
A. Características generales	70
B. Comparación y concordancia con la clasificación de gravedad de GOLD	78
C. Ingresos hospitalarios por exacerbación de EPOC	81
D. Deterioro de la función pulmonar	101
E. Análisis de mortalidad	107
F. Diagnóstico de cáncer de pulmón	116
G. Discordancia diagnóstica entre puntos de corte fijos para FEV ₁ /FVC y FEV ₁ / FEV ₆	119
H. Comparación de la capacidad pronóstica de los valores pre y post broncodilatador	121

V.- DISCUSIÓN	123
A. Discusión del método	124
B. Discusión de los resultados	139
 VI.- CONCLUSIONES	 161
 VII.- BIBLIOGRAFÍA	 165
 VIII.- ABREVIATURAS	 188
 IX.- APÉNDICE	 192

I. INTRODUCCIÓN

A. GENERALIDADES

El término enfermedad pulmonar obstructiva crónica o EPOC es una traducción de su homónimo anglosajón *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (COPD). Previamente se habían utilizado otras siglas en la literatura inglesa como *Chronic Non-specific Lung Disease* (CNLD) o *Chronic Obstructive Lung Disease* (COLD) que no son más que sinónimos de EPOC.

En el momento actual y a pesar de los avances en el conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad, la EPOC continua siendo una entidad heterogénea, formada por la combinación de procesos patológicos dispares como la bronquitis crónica obstructiva y el enfisema. Los cambios patológicos se pueden encontrar tanto a nivel del parénquima pulmonar como de la vía aérea central y periférica o de la circulación pulmonar (1-4)

En el año 2001, se publicó la definición de EPOC realizada por el grupo de consenso de la Global Obstructive Lung Disease (GOLD) auspiciada por el National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) de los Estados Unidos y la Organización Mundial de la Salud (OMS) (5) En ella, la EPOC se define como una *obstrucción crónica al flujo aéreo, la cual es de carácter progresivo, parcialmente reversible, producida como consecuencia de una reacción inflamatoria anómala a partículas nocivas* (habitualmente humo de tabaco), *y con consecuencias sistémicas* (5). Esta definición incorpora al concepto clínico de EPOC la condición de enfermedad sistémica, manteniendo las características de función pulmonar (limitación al flujo aéreo), clínicas (bronquitis crónica) y anatomopatológicas (enfisema) que convencionalmente se han considerado relacionadas con la misma (6-9). Posteriormente han sido

publicadas varias guías que, conservando las principales características de la definición GOLD, resaltan las manifestaciones sistémicas de la enfermedad, la lenta evolución de la misma y su condición de enfermedad prevenible y tratable (7,10-12).

En lo referente a la clínica, la EPOC es una enfermedad de progresión lenta, cuyos síntomas principales son la intolerancia al ejercicio y la disnea que lo acompaña, pudiendo ésta presentarse, en etapas avanzadas de la enfermedad, incluso en reposo.

El trastorno fisiológico más característico de esta patología es el desarrollo de una progresiva limitación al flujo aéreo, secundaria al incremento de la resistencia de las vías aéreas y a la pérdida de tracción del parénquima pulmonar, y se manifiesta esencialmente por un descenso acelerado del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1). Este deterioro anual del FEV_1 es de 20-30 ml/año en personas sanas, pudiendo llegar hasta 60-100 ml/año en pacientes con EPOC (13).

Precisamente, la clasificación de la gravedad de la enfermedad se establece clásicamente basándose en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1). Sin embargo, es importante destacar que aunque el diagnóstico de certeza de la EPOC obliga a documentar un patrón espirométrico obstructivo, su uso exclusivo como expresión de la gravedad de la enfermedad es más cuestionable (14,15). Esto podría explicar en parte, las discrepancias entre las diferentes sociedades científicas para definir los niveles de gravedad de la EPOC, basándose en el FEV_1 (Tablas 1 y 2).

La clasificación más aceptada de forma universal es la realizada por la GOLD, que establece cuatro estadios de la enfermedad (tabla 1) (16). En

función del porcentaje del FEV₁ respecto al valor previsto, los estadios se clasifican de la siguiente forma: FEV₁ mayor del 80% (estadio I), entre el 80 y el 50% (estadio II), del 50 al 30% (estadio III) y menor del 30% (estadio IV).

Tabla 1. Clasificación de la gravedad de la EPOC según el consenso Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Tomado de Rabe et al (16)

Estadios	FEV₁/FVC	FEV₁
I: leve	<0,7	> 80% previsto
II: moderada	<0,7	50-80% previsto
III: grave	<0,7	30-50% previsto
IV: muy grave	<0,7	< 30% previsto ó <50% previsto con insuficiencia respiratoria o signos clínicos de insuficiencia cardiaca

*Abreviaturas: FEV₁/FVC: Volúmen Espiratorio Forzado en el primer segundo/Capacidad Vital Forzada

Tabla 2. Clasificación de la EPOC, según las diferentes sociedades de patología respiratoria, utilizando diversos puntos de corte para el FEV₁ expresado como porcentaje de su valor de referencia

	LEVE	MODERADA	GRAVE
ERS, 1995 (9)	70%	50-69%	< 50%
SEPAR, 2008 (6)	60-80%	40-59%	< 40%
ATS, 1995 (8)	50%	35-49%	< 35%
CTS, 2004 (11)	60-79%	40-59%	< 40%
ATS-ERS, 2004 (7)	>80%	50-80%	50-30% < 30% muy grave

*Abreviaturas: ERS: *European Respiratory Society*; ATS: *American Thoracic Society*; CTS: *Canadian Thoracic Society*; SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.

Aunque la EPOC se ha relacionado con la polución ambiental o la exposición laboral entre otras causas (17-19), el principal factor etiológico en nuestro medio es el tabaquismo. Varios estudios longitudinales han

demostrado una pérdida acelerada de función pulmonar en los fumadores. En este sentido, el *Lung Health Study* (LHS) seleccionó a 5.887 fumadores con una edad media 48 años, un cociente $FEV_1/FVC < 0,7$ y un FEV_1 medio del 75% de su valor de referencia, encontrando una mayor caída de la función pulmonar a los cinco años de seguimiento entre los pacientes que continuaban fumando (20,21). En una nueva valoración de los sujetos, realizada a los 11 años de su inclusión, el 38% de los fumadores tenían un $FEV_1 < 60\%$ de su teórico, frente al 10% de los pacientes que habían abandonado el tabaquismo (22).

B. EPIDEMIOLOGÍA DE LA EPOC

La prevalencia descrita en los diferentes estudios sobre la EPOC depende en gran medida de la definición de la enfermedad y de la metodología utilizada en los mismos (23-25). A pesar de las diferencias, todos los autores coinciden en que la EPOC es una de las enfermedades más prevalentes en los países industrializados y en que su impacto continuara aumentando (26).

En el año 2000 se publicó el proyecto IBERPOC, el estudio epidemiológico más amplio realizado sobre la EPOC hasta la fecha en España. Se trataba de un trabajo transversal, realizado en siete zonas geográficas diferentes, incluyendo más de 4.000 sujetos de entre 40 y 69 años. Los datos de este estudio reflejaron una prevalencia global del 9,1%. Un dato destacable del estudio IBERPOC es que sólo el 21,8% de los individuos con EPOC habían sido diagnosticados previamente y que menos de la mitad de los pacientes con un $FEV_1 < 50\%$ recibían tratamiento para su enfermedad (27-30). Estas cifras extrapoladas a la población española suponen que 1.232.000 ciudadanos entre 40 y 69 años padecen la enfermedad.

Las diferencias locales en su prevalencia resultaron muy marcadas, oscilando del 4,4% (Cáceres) al 18% (Manlleu, Barcelona). Es tres veces y media más frecuente en varones que en mujeres. El consumo de tabaco entre los enfermos también es muy variable en función del género, con un 76% de mujeres no fumadoras frente a un 23% de hombres. La prevalencia más elevada, teniendo en cuenta el género, la edad y el consumo de tabaco corresponde a varones, mayores de 60 años y fumadores de más de 30 paquetes x año. En hombres, se demuestra una relación dosis-efecto en función de la edad y del consumo de tabaco. En las mujeres, en cambio, no se

encuentre esta relación, probablemente porque el número de mujeres que fuman más de 15 paquetes x año es muy bajo (8% del grupo estudiado). De los pacientes identificados como EPOC, un 22% tenía enfermedad grave, un 40% moderada y el 38% restante leve.

Una información todavía más reciente proviene del *EPIde miologic Study of COPD in Spain* (EPI-SCAN), un estudio observacional, transversal, de base poblacional y multicéntrico realizado en 10 ciudades españolas (Barcelona, Burgos, Córdoba, Huesca, Madrid, Requena, Sevilla, Oviedo, Vic y Vigo), representantes de las diferentes regiones geográficas, climáticas y socioeconómicas del país (31). A partir de un muestreo poblacional de 4274 adultos, se reclutaron 3802 participantes, en los que se obtuvo una prevalencia de EPOC del 10,2% (IC 95% 9,2-11,1%), según criterios GOLD (32). La prevalencia resultó superior en hombres (15,1%) que en mujeres (5,6%), e incrementaba con la edad (Figura 1), el consumo de cigarrillos y la existencia de un bajo nivel educativo. En sólo un 27% de los casos de EPOC, existía un diagnóstico previo de la enfermedad (32,33).

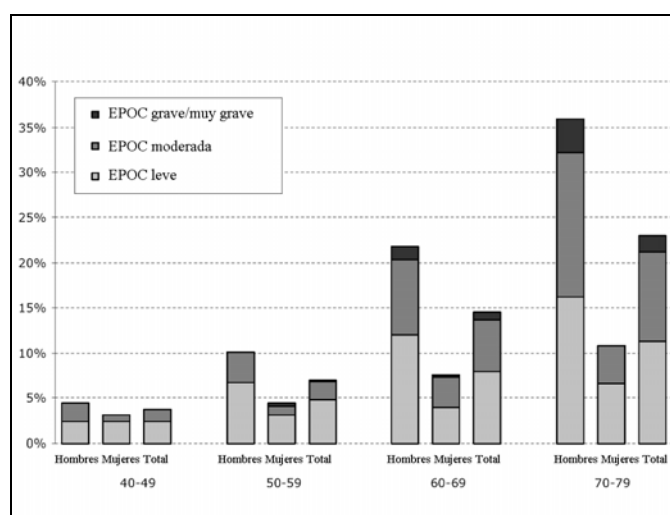


Figura 1. Prevalencia de los diferentes niveles de gravedad de la EPOC en España, según intervalos de edad y género, estimada en el estudio EPI-SCAN. Modificado de Miravittles et al (32)

Estos datos de prevalencia, sitúan a España en una posición intermedia respecto al conjunto de Europa en cuanto a impacto de la enfermedad sobre la población (Figura 2) (34).

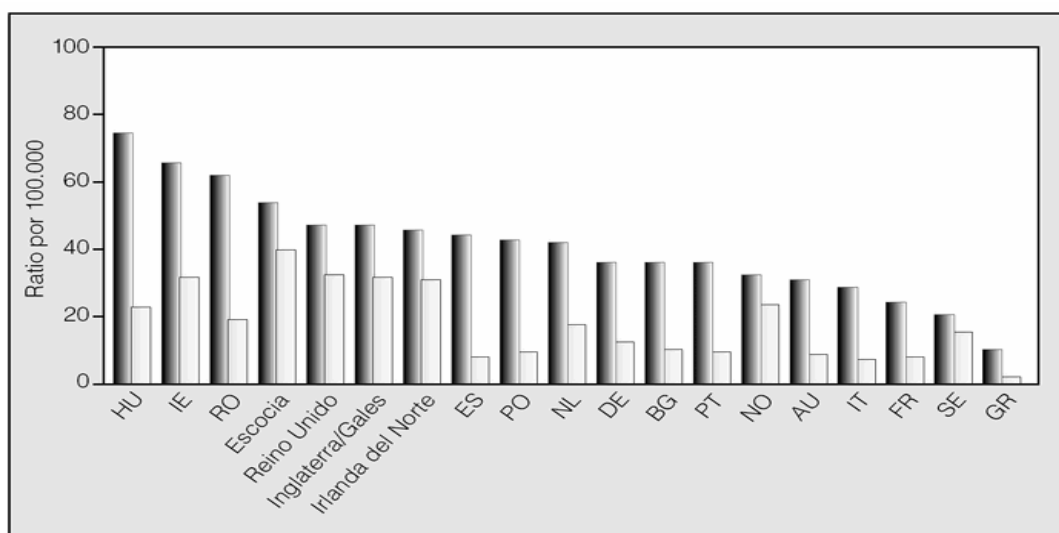


Figura 2. Prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en diversos países de Europa. *Adaptada del European Lung White Book (34).*

Abreviaturas: HU: Hungría, IE: Irlanda, RO: Rumanía, ES: España, PO: Polonia, NL: Holanda, DE: Alemania, BG: Bulgaria, PT: Portugal, NO: Noruega, AU: Austria, IT: Italia, FR: Francia, SE: Suecia, GR: Grecia

Se estima que la mortalidad en España a causa de la EPOC es del orden de 18.000 personas al año. Esta cifra, extrapolada a nivel mundial, es de al menos 2,9 millones de personas. Las estimaciones globales de mortalidad realizadas en 1990 (35) se han actualizado recientemente (36), y reiteran que la EPOC, que era la quinta causa de muerte en 1990, ya es la cuarta desde 2000 y pasará a ser la tercera en 2020. Posteriormente a esa fecha, la OMS indica que en 2030 la EPOC seguirá siendo la causa del 7,8% de todas las muertes y representará el 27% de las muertes relacionadas por el tabaco, sólo

superada por el cáncer, con el 33%, y por las enfermedades cardiovasculares, con el 29% (37).

La EPOC no es sólo una importante causa de mortalidad, sino que también lo es de morbilidad. El Estudio del Impacto Global de las Enfermedades auspiciado por la OMS ha estimado la repercusión de la mortalidad e invalidez atribuibles a las principales enfermedades y lesiones, utilizando una medida compuesta por el impacto de cada problema de salud, conocido como “año de vida ajustado por invalidez” (*Disability-Adjusted Life Year*, DALY), equivalente a la suma de los años perdidos por mortalidad prematura y aquellos otros vividos con incapacidad, ajustados por la gravedad de la propia incapacidad. Según estas proyecciones, la EPOC pasará de ser la décimosegunda causa mundial de pérdidas DALY en 1990, a convertirse en la quinta causa en 2020, por detrás de la cardiopatía isquémica, la depresión mayor, los accidentes de tráfico y la enfermedad cerebrovascular (5,36).

C. HISTORIA NATURAL DE LA EPOC

Existen una serie de parámetros que la *European Respiratory Society* (ERS) recomienda para valorar la progresión de la enfermedad (38). Éstos son el declinar del FEV₁, las exacerbaciones, la pérdida de densidad de atenuación del parénquima pulmonar medida mediante tomografía computarizada, el deterioro progresivo de la capacidad de ejercicio, la pérdida de calidad de vida relacionada con la salud, y la creciente utilización de los servicios de salud, así como el coste socio-sanitario ocasionado.

De todos estos indicadores de progresión, sobresalen especialmente el declinar anual del FEV₁ y el número de exacerbaciones, dado que ambas variables presentan una estrecha relación con la mortalidad.

La utilidad del FEV₁ como instrumento para valorar la evolución de la EPOC viene avalada por su contrastado papel pronóstico en la EPOC, tal y como se refirió en las clásicas curvas de supervivencia en función de la edad desarrolladas por Fletcher y Peto (39) y actualizadas por Pawels et al (5), según los estadios GOLD (Figura 3).

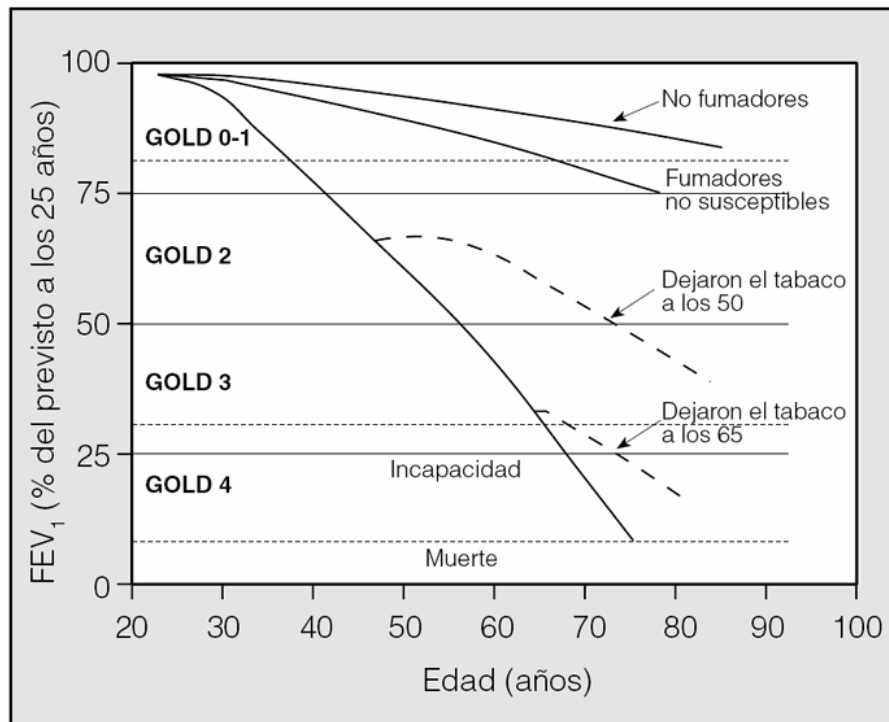


Figura 3. Curvas de supervivencia en función del declive del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) con la edad y los estadios de gravedad de la EPOC de acuerdo con la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD). Adaptada de Fletcher y Peto (39) y Pawels et al (5)

También es relevante el estudio epidemiológico norteamericano National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), sobre salud y nutrición, que siguió a una cohorte de 5.542 sujetos seleccionados de la población general. Tras 22 años de seguimiento, se demostraron claras diferencias de supervivencia entre pacientes con EPOC leve, moderada o grave (Figura 4) (40). Un hallazgo interesante de este estudio fue que personas con un FEV₁ por debajo del valor normal pero sin EPOC no mostraron una supervivencia acortada.

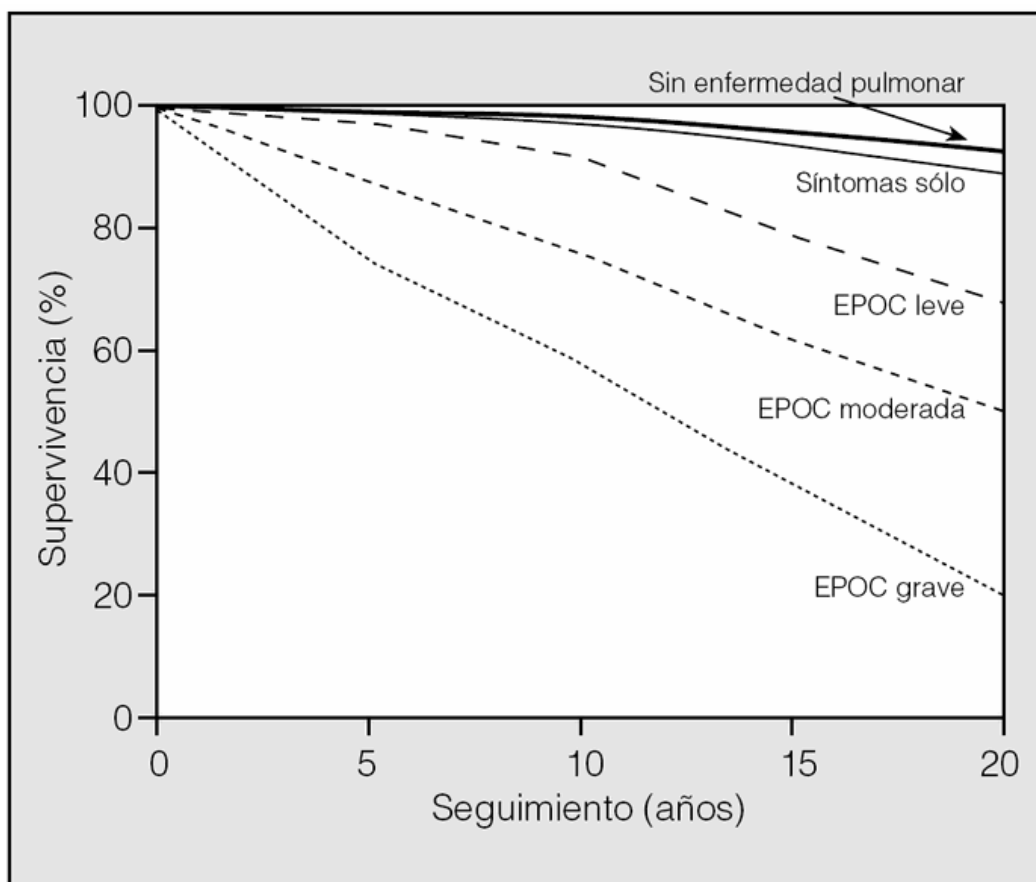


Figura 4. Curvas de supervivencia de una cohorte de 5.542 sujetos estratificados según la presencia o ausencia de EPOC, presencia de síntomas respiratorios y gravedad de la EPOC Modificada de Mannino et al (40)

Tras décadas de trabajos de estandarización, el FEV_1 es un valor muy sencillo de obtener y económico. Aunque sigue siendo el parámetro funcional que mejor se relaciona con la mortalidad de la EPOC, sólo cuando el FEV_1 se reduce por debajo del 50%, la relación entre el FEV_1 y la mortalidad empieza a ser estadísticamente significativa (41). Además, tiene poca relación con la disnea y la tolerancia al ejercicio (42). Al igual que la capacidad vital forzada (FVC), en pacientes con EPOC grave el FEV_1 puede presentar una dependencia negativa del esfuerzo. Esto es, al aumentar el esfuerzo inspiratorio se produce un incremento de la compresión del gas intratorácico, por lo que disminuye el volumen torácico y, en consecuencia, se reduce el flujo

espiratorio. Para obviar este problema, se ha intentado recurrir a la realización de curvas flujo-volumen parciales, pero este procedimiento no se ha generalizado.

En pacientes con EPOC moderada, el FEV₁ tiene una pobre correlación con la clínica, principalmente con la intensidad de la disnea y con la tolerancia al ejercicio (42). Además, en pacientes con EPOC grave, el FEV₁ tiene poco valor predictivo aislado (42). En definitiva, aunque el FEV₁ y el cociente FEV₁/FVC son los parámetros estándar para definir obstrucción, no siempre guardan una buena relación con los síntomas, calidad de vida y tolerancia al ejercicio de los pacientes con EPOC. Ello es debido a que existen otros trastornos con mayor influencia sobre estos aspectos.

Respecto a las exacerbaciones, Soler-Cataluña et al (43) demostraron, en una cohorte de 304 varones con EPOC seguida durante 5 años, que las curvas de supervivencia son diferentes en función del número de exacerbaciones al año y la gravedad de éstas (Figuras 5 y 6). Un reciente estudio sobre 203 pacientes con EPOC grave muestra que la supervivencia al año, a los 3 y 5 años de ingresar fue del 80, el 53 y el 26%, respectivamente (44). Estas cifras son similares a las de otras series publicadas (45,46).

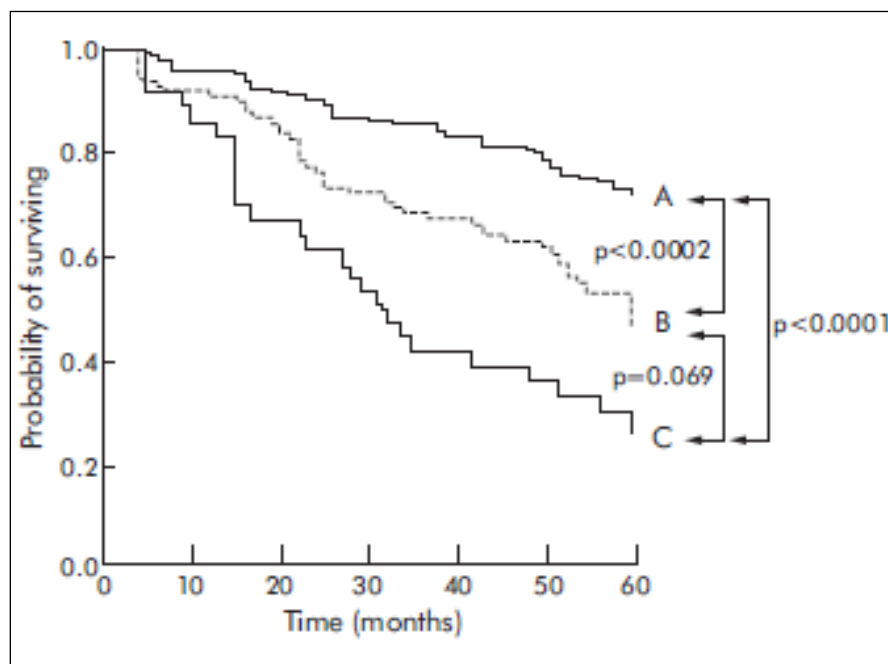


Figura 5. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en función de la frecuencia de las exacerbaciones en pacientes EPOC. Grupo A, pacientes sin exacerbaciones; grupo B, pacientes con 1-2 exacerbaciones que requieren manejo hospitalario; grupo C, pacientes con más de 3 exacerbaciones. Adaptada de Soler-Cataluña et al (43)

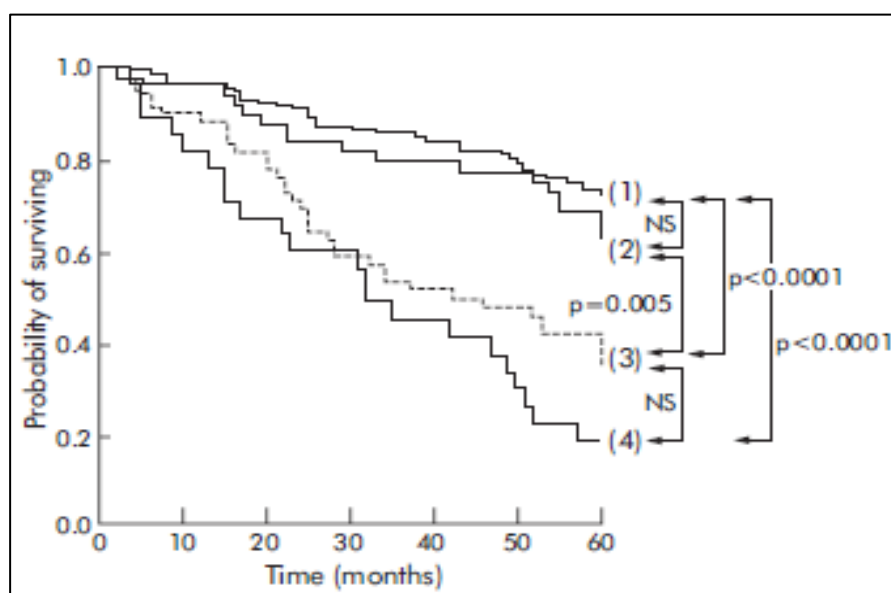


Figura 6. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en función de la gravedad de las exacerbaciones en pacientes EPOC: (1) pacientes sin exacerbaciones; (2), pacientes con exacerbaciones que requieren visitas a Urgencias sin ingreso hospitalario; (3), pacientes con exacerbaciones que han precisado un ingreso; (4), pacientes con varios ingresos. Adaptada de Soler-Cataluña et al (43)

En la última década, se ha mejorado enormemente el tratamiento de las exacerbaciones de la enfermedad, especialmente con la incorporación de la ventilación no invasiva, la puesta en marcha de programas de rehabilitación respiratoria y la aplicación de nuevos fármacos. El impacto de estos procedimientos sobre la historia natural de la enfermedad todavía no se ha establecido de forma adecuada. Por tanto, es posible que los pacientes actuales con un determinado FEV₁ no puedan compararse con los controles históricos en términos de supervivencia.

La mortalidad no es el único elemento a valorar en la historia natural de una enfermedad crónica progresiva. La capacidad de realizar actividades de la vida diaria, la calidad de vida relacionada con la salud y la utilización de recursos sanitarios son actualmente elementos que deben considerarse en el análisis del impacto de cualquier patología crónica. En el caso de la EPOC, la relación del FEV₁ con estos elementos es débil o simplemente no se ha estudiado (47,48).

D. FACTORES PRONÓSTICOS EN LA EPOC

Son muchos los estudios que se han realizado sobre los factores pronósticos en la EPOC. A efectos prácticos, resulta posible dividirlos en aquellos sobre los que no se puede actuar y aquellos que sí permiten posibles actuaciones (Tabla 3).

Tabla 3. Principales factores pronósticos en la EPOC

<i>FACTORES PRONÓSTICOS NO MODIFICABLES:</i>	
-	Edad
-	Sexo
<i>FACTORES PRONÓSTICOS POTENCIALMENTE MODIFICABLES:</i>	
-	Tabaquismo
-	Síntomas:
	- Hipersecrección bronquial crónica
	- Disnea
-	Calidad de vida
-	Exacerbaciones
-	Manifestaciones sistémicas de la enfermedad:
	- Alteraciones nutricionales
	- Alteraciones cardiovasculares
	- Anemia
-	Comorbilidad
-	Factores pulmonares:
	- FEV ₁
	- Hiperrespuesta bronquial
	- Hiperinsuflación
	- Alteración del intercambio de gases
	- Hipertensión pulmonar y <i>cor pulmonale</i> crónico
	- Capacidad de ejercicio
-	Escalas multidimensionales

1. Edad

Varios estudios, tanto en pacientes con enfermedad estable (39,50-52) como agudizada (53-55), han observado que la edad, obviamente, se asocia inexorablemente a un aumento de la mortalidad. Algunos autores han señalado que algunos factores relacionados con la edad, como el apoyo social, la incapacidad física, la depresión o la calidad de vida, podrían ser los responsables de a menos una parte del efecto pronóstico adverso que se suele atribuir a la edad en sí misma (56). Estos otros factores sí serían potencialmente modificables. En este sentido, Almagro et al (57), en un estudio donde evaluaron los predictores de muerte tras hospitalización, observaron que la edad tenía valor pronóstico en el análisis univariante, efecto que desaparecía en el análisis multivariante cuando se consideraban otras dimensiones, como el apoyo social, la incapacidad física, la depresión o la calidad de vida.

2. Sexo

Algunos autores indican que las mujeres podrían tener mayor susceptibilidad para desarrollar esta enfermedad (58-60), mayor gravedad e incluso mayor mortalidad asociada a la EPOC (61). En un estudio en pacientes con EPOC que recibían oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD), los autores observaron que las mujeres eran más jóvenes y tenían menor consumo de cigarrillos que los varones. Tras ajustar por diferentes variables de confusión, el riesgo relativo de muerte fue del 54% comparado con los varones (61). Otros estudios han referido datos similares (62), aunque también existen algunos resultados discordantes (46,63,64).

Quizá estas diferencias puedan estar en relación con una mayor disfunción muscular en la mujer o una mayor prevalencia de depresión (65). De hecho, entre los pacientes con EPOC, las mujeres tienen casi tres veces más depresión que los varones (38% frente al 13%) (66) y el doble de depleción de la masa libre de grasa (40% frente al 20%) (67).

3. *Tabaquismo*

El consumo de tabaco, como ya se ha mencionado, es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la EPOC (5). El humo procedente de la combustión de biomasa (humo de leña) también se ha descrito como un factor relacionado con el desarrollo de EPOC (49), habiéndose demostrado que causa una mortalidad similar a la observada en fumadores (68). Oga et al (51) observaron que existe relación entre tabaquismo acumulado (paquetes x año) y la mortalidad. Sin embargo, el estado de tabaquismo (activo o inactivo) al inicio de su estudio no influyó en la mortalidad. Esto mismo ha sido confirmado por otros autores (39).

4. *Síntomas*

- Hipersecreción bronquial crónica. La importancia de la hipersecreción mucosa crónica como predictor de supervivencia ha sido motivo de debate durante varias décadas. Mientras que algunos autores no encontraron asociación (69-71), otros sí han señalado un efecto perjudicial tanto sobre la mortalidad por todas las causas (72,73) como sobre la mortalidad por EPOC (74,75). El estudio que mayor información ha proporcionado sobre este tema ha sido el *Copenhagen City Heart Study* (75). En el mismo, tras quince años de

seguimiento, la hipersecreción mucosa crónica fue un predictor independiente de muerte, con un riesgo relativo de 2,5 y 2,0 para mortalidad por enfermedad obstructiva bronquial y cáncer de pulmón, respectivamente. Se observó asimismo una estrecha relación entre la hipersecreción mucosa crónica y la presencia de infecciones respiratorias. Posteriormente, Prescott et al (76), con datos de la misma cohorte, establecieron una asociación entre hipersecreción mucosa crónica, infección respiratoria y mortalidad. Estos autores han planteado que la hipersecreción únicamente podría desempeñar un papel significativo en pacientes con EPOC grave o terminal.

- Disnea. Nishimura et al (52), en un estudio prospectivo de 227 pacientes, demostraron que el grado de disnea, medido mediante la escala del *Medical Research Council*, fue un predictor de muerte, superior incluso a la clasificación de gravedad de la EPOC basada en la función pulmonar. En comparación con la disnea de grado II, el riesgo relativo de muerte fue de 2,21 para la disnea de grado III; de 8,31 para la disnea de grado IV, y de 61,3 para el grado V. Otros autores también han encontrado hallazgos similares, aunque únicamente en el análisis univariante (77).

5. Calidad de vida relacionada con la salud

Varios estudios han relacionado las medidas de calidad de vida con la gravedad de la enfermedad (78-80), las exacerbaciones (81,82) y la supervivencia de estos pacientes (83,84). Domingo-Salvany et al (84) encontraron que las puntuaciones de los cuestionarios *Short Form 36* (SF-36) y *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) se asociaron de forma

independiente, tanto a la mortalidad global como a la mortalidad respiratoria de los pacientes con EPOC. Según estos autores, por cada 4 puntos de aumento en el SGRQ total, el riesgo de muerte por todas las causas aumentó un 5,1%, y la mortalidad respiratoria un 12,9%. Otros autores han encontrado resultados similares (51,83). En cambio, la puntuación total del *Chronic Respiratory Disease Questionnaire* (CRDQ) es más controvertida como variable pronóstica (51,85,86).

6. Exacerbaciones

Durante décadas, las exacerbaciones de la EPOC se consideraron epifenómenos en su historia natural. Sin embargo, evidencias recientes indican que producen un efecto nocivo sobre la progresión de la enfermedad y su mortalidad (87). Diversos trabajos han apreciado un incremento notable de la mortalidad tras hospitalización (53,54,57,88). Connors et al (53), en un estudio sobre 1.016 pacientes que precisaban ingreso por insuficiencia respiratoria hipercápnica, observaron una mortalidad al año del 43%. Otras series posteriores, en pacientes menos graves, hallaron cifras de mortalidad al año del 22-23% (54,57). Tradicionalmente, este exceso de mortalidad se ha atribuido a la gravedad basal de la enfermedad (a mayor gravedad de la EPOC, mayor probabilidad de hospitalización y mayor riesgo de muerte).

Sin embargo, como ya se ha destacado, recientemente se ha observado que las exacerbaciones graves (las que precisan visitas a urgencias u hospitalizaciones) son predictores de muerte de carácter independiente (43). La gravedad de la propia exacerbación también se ha asociado a mayor mortalidad (43). Moreno et al (44), en un reciente estudio encuentran que el

número de días de estancia hospitalaria durante el año también puede ser un factor predictivo de mortalidad. En ese mismo estudio, la necesidad de ingreso en la UCI constituyó a su vez otro factor independiente asociado a mayor mortalidad (44).

Los mecanismos etiopatogénicos que condicionarían la muerte en los pacientes con exacerbaciones graves no se conocen en la actualidad. Se ha señalado que la inflamación, tanto local como sistémica, y las alteraciones cardiovasculares podrían desempeñar un papel importante (43).

7. *Manifestaciones sistémicas*

En los últimos tiempos, se ha desterrado el concepto de EPOC como enfermedad local, con afectación exclusivamente pulmonar, para considerarse una enfermedad que cursa con inflamación sistémica. En un meta-análisis que incluía estudios de muestras seleccionadas de sujetos sanos y pacientes con EPOC de muy diverso diseño ya se constató que ciertos biomarcadores inflamatorios se encontraban elevados en el grupo de enfermos (89). Posteriormente, algunos estudios, como el de Man et al (90), constataron que existía una elevación de la concentración plasmática de la proteína C reactiva (PCR) en todos los estadios de EPOC. Además, el aumento de la PCR se asoció con mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular y mortalidad por cáncer (90). Más recientemente, un análisis realizado sobre una muestra de base poblacional confirmó que los enfermos diagnosticados de EPOC presentaban mayores concentraciones séricas de diversos biomarcadores (91).

Las manifestaciones sistémicas de la EPOC más reconocidas como factores pronósticos se resumen a continuación:

- Alteraciones nutricionales. La capacidad predictiva de mortalidad del bajo peso corporal, con independencia de la función pulmonar, se ha demostrado en múltiples estudios (64,92-95). Este hecho no puede pasar desapercibido desde el momento en que hasta un 30% de los pacientes con EPOC avanzada presenta bajo peso corporal (índice de masa corporal o BMI \leq 20 kg/m²) (64,94)

La pérdida de peso a lo largo del tiempo también se ha descrito como marcador pronóstico. Prescott et al (96) observaron cómo los paciente que perdían más de una unidad de BMI (aproximadamente 3,8 kg) tenían un riesgo relativo de muerte de 2,14.

En España, la prevalencia de bajo peso corporal es sensiblemente inferior a la observada en otros países desarrollados, con cifras que oscilan entre el 4 y el 7% (97,98). Sin embargo, cuando se analiza la composición corporal, hasta el 62% de los pacientes con peso corporal normal y el 20,7% de los que presentan sobrepeso pueden llegar a presentar depleción muscular (97). La pérdida de masa muscular se ha asociado a mayor deterioro de la función muscular esquelética (99), peor tolerancia al ejercicio (100), aumento de la disnea (101), peor calidad de vida (102) y peor pronóstico (97,103-105), siendo incluso mejor marcador pronóstico que el BMI (103,104). Marquis et al (103) demostraron que un área transversal del muslo de 70 cm² o menor multiplicaba por cuatro el riesgo de muerte, con independencia de otros factores pronósticos. Soler et al (97) observaron que los pacientes que tenían

un área muscular del brazo inferior al percentil 25 del valor de referencia tenían peor pronóstico incluso aunque tuviesen peso normal o sobrepeso. Más recientemente, estudios de bioimpedancia han demostrado que los pacientes que tienen menor masa libre de grasa presentan mayor mortalidad (104,105), así como una mayor duración de sus ingresos hospitalarios y una mayor tasa de reingresos (106).

- Manifestaciones cardiovasculares. Entre los pacientes con EPOC leve, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer de pulmón explican cerca de dos tercios de las defunciones (107). A medida que progresa la enfermedad, la insuficiencia respiratoria cobra protagonismo, pero aún así la mortalidad de origen cardiovascular sigue siendo muy frecuente, alcanzando cifras de hasta un 27% en EPOC moderada-grave (108).

La inflamación sistémica podría justificar el papel relevante de la patología cardiovascular en los pacientes con EPOC. En este sentido, Sin y Man (109) han observado que, en presencia de obstrucción moderada y grave, la existencia de concentraciones elevadas de PCR aumenta el riesgo cardiovascular.

- Anemia. En pacientes con hipoxemia arterial, tradicionalmente se ha observado poliglobulia compensadora. Sin embargo, un estudio de 2.524 pacientes EPOC que iban a iniciar oxigenoterapia domiciliaria describió que hasta el 12,6% de los varones y el 18,5% de las mujeres presentaban anemia (110). Además, señalaba una fuerte asociación entre hematocrito y supervivencia. La supervivencia a los 3 años era del 24% entre los pacientes

con hematocrito inferior al 35%, mientras que superaba el 70% en los pacientes con hematocrito mayor del 55%.

La inflamación sistémica, mediante un descenso en la eritropoyesis, también podría justificar la anemia existente en algunos pacientes EPOC. De esta forma, los valores de hemoglobina en estos enfermos podrían ser el reflejo del equilibrio entre la estimulación eritropoyética de la hipoxia y su depresión por inflamación.

- Comorbilidad. Resulta difícil establecer si la comorbilidad es un factor pronóstico independiente en la EPOC, dado que en muchos estudios constituye un criterio de exclusión (46,50,64,111,112) y que, en muchas ocasiones, resulta difícil distinguir si la coexistencia de la EPOC con otra enfermedad es producto del azar o bien consecuencia de la propia EPOC (113). Algunos estudios (55) sugieren que, tanto la insuficiencia renal como la cardiopatía isquémica son factores pronósticos.

Existe controversia respecto al valor pronóstico en EPOC del índice de Charlson. Este índice trata de cuantificar la comorbilidad con la intención de evaluar el riesgo de muerte en pacientes hospitalizados, y está demostrada su capacidad predictiva en población geriátrica con enfermedades crónicas (114). En algunos estudios, no se consigue demostrar su valor pronóstico en la EPOC (54,55). No obstante, existen autores (115) que apuntan a que esto puede deberse a intentar asumir una relación lineal entre el índice de Charlson y la mortalidad, cuando la relación es probablemente exponencial. De hecho, en un estudio español con 135 pacientes hospitalizados por EPOC, el índice de Charlson sí se asoció a una supervivencia menor (57). La insuficiencia cardíaca

crónica fue la comorbilidad más frecuentemente encontrada en los casos de exitus. Se evidenció también que, en los pacientes que presentaban un índice de Charlson igual o superior a 3 (equivalente a 2 enfermedades crónicas o una grave, aparte de la EPOC) el riesgo de muerte era el doble que en aquéllos con menor comorbilidad. Martí et al (95) también demuestran que el índice de Charlson es un factor de riesgo para muerte en pacientes que reciben oxigenoterapia continua domiciliaria.

8. Factores pulmonares

- Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1). La medida que mejor refleja la limitación al flujo aéreo es el FEV_1 . Múltiples estudios han demostrado que tanto los valores basales del FEV_1 como la caída anual de la función pulmonar son poderosos predictores de mortalidad y también de morbilidad (50,116-119). Estos hechos han contribuido a consolidar el concepto de una historia natural de la EPOC caracterizada por el descenso acelerado de la función pulmonar a lo largo del tiempo (116,120). Más recientemente se ha evidenciado que pacientes con un grado de afectación funcional similar presentan diferente morbimortalidad (77), por lo que el FEV_1 ha dejado de ser el casi único parámetro relevante en el pronóstico de la enfermedad.

- Hiperrespuesta bronquial. Pocos estudios han evaluado la posible asociación entre hiperrespuesta bronquial inespecífica y mortalidad en pacientes con EPOC. Hospers et al (121) siguieron durante 20 años a una cohorte de 2.008 pacientes. La mortalidad por EPOC fue más elevada entre los pacientes con hiperrespuesta bronquial grave a la histamina. Según Vestbo y

Hansen (122), el estudio citado tiene un valor relativo, debido a que no se ajustó adecuadamente la hiperrespuesta a la histamina por la función pulmonar basal. De hecho, los autores sólo habían clasificado el FEV₁ en 3 categorías: mayor del 100%; del 80 al 100%, y menor del 80%. Esta última categoría es demasiado amplia, e indudablemente la hiperrespuesta bronquial puede variar dentro de este grupo por modificaciones en el calibre de la vía aérea.

- Hiperinsuflación pulmonar. La pérdida de retracción elástica y el desarrollo de limitación al flujo espiratorio facilitan la presencia de atrapamiento aéreo progresivo, con un aumento del volumen pulmonar al final de la espiración y un descenso de la capacidad inspiratoria (IC). La hiperinsuflación pulmonar estática y su aumento durante el ejercicio (hiperinsuflación dinámica) se han asociado a limitaciones en la capacidad funcional de estos pacientes, con disnea e intolerancia al ejercicio (123,124). También se han evidenciado implicaciones pronósticas en algunos estudios. Así, Casanova et al (125) observaron que la presencia de hiperinsuflación estática –expresada por el cociente IC/capacidad pulmonar total (TLC)– era un predictor independiente de mortalidad en la EPOC. A los 5 años de seguimiento, la mortalidad en el grupo con IC/TLC menor o igual al 25% fue del 71%, frente al 29% de los pacientes con una relación IC/TLC mayor (Figura 7). Martínez et al (77) también observaron que los pacientes con volumen residual más alto tienen mayor mortalidad y encontraron una tendencia similar en los casos con un cociente IC/TLC bajo. Otros estudios también han identificado la capacidad predictiva de la hiperinsuflación, expresada como cociente entre el volumen residual y la

TLC. Sin embargo, cuando se emplean valores absolutos de la capacidad inspiratoria, los resultados no son concordantes (93,126).

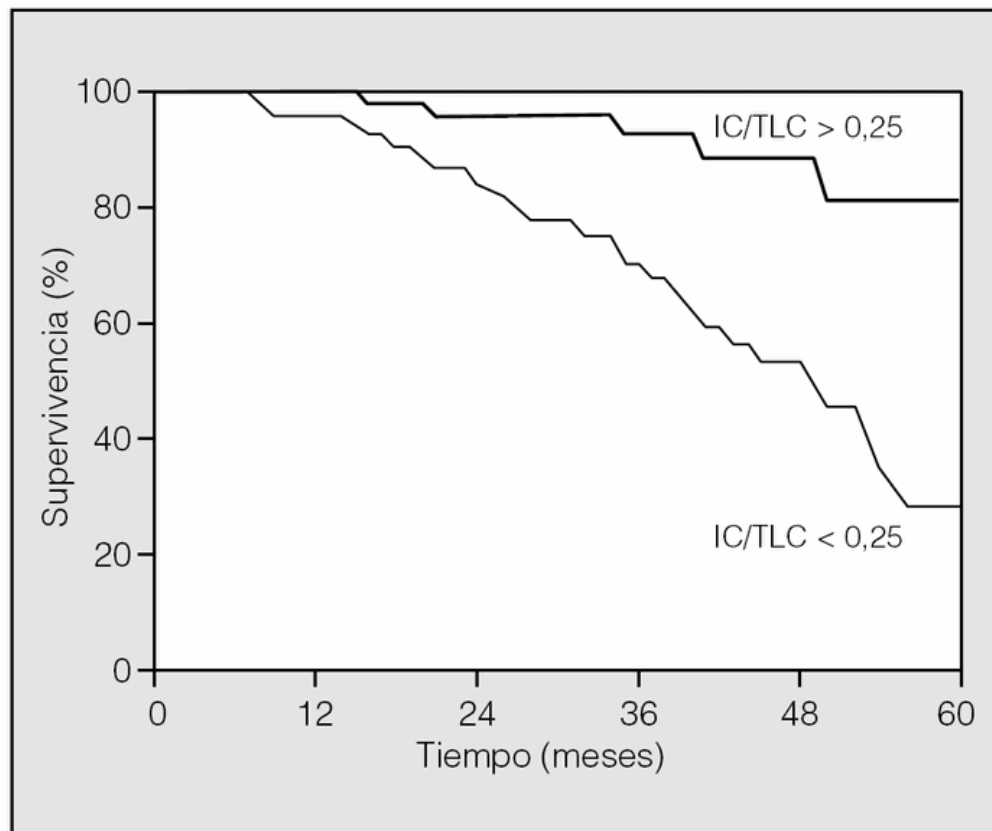


Figura 7. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de una cohorte de 689 pacientes con EPOC agrupados por el índice capacidad inspiratoria/capacidad pulmonar total (IC/TLC). El riesgo de muerte a los 5 años para los pacientes en quienes este índice era inferior a 0,25 fue 3,15 veces mayor respecto a los que tenían un índice superior a ese valor. Adaptado de Casanova et al (125)

- Intercambio de gases. Desde hace décadas, se acepta que la oxigenoterapia domiciliar prolonga la supervivencia de los pacientes con EPOC avanzada e hipoxemia grave (presión arterial de oxígeno < 55 mmHg) (46,63). Se ha señalado que esta mejoría podría guardar relación con la prevención o estabilización de la hipertensión pulmonar (127-129). Sin embargo, la esperanza de vida de los pacientes con EPOC que reciben oxigenoterapia es baja, con una supervivencia cercana al 40% a los cinco años

(46). La frecuente comorbilidad de estos enfermos y su reducida capacidad de ejercicio pueden justificar estos resultados. En este sentido, también se ha demostrado que los enfermos con EPOC que desarrollan un bajo grado de actividad física muestran peor pronóstico (130).

La presencia de hipercapnia también se considera habitualmente un signo de mal pronóstico en las enfermedades respiratorias crónicas, y entre ellas la EPOC (52,63,112,116,131). No obstante, existe cierta controversia (132-135). La hipercapnia podría ser un mecanismo adaptativo para algunos pacientes, de tal forma que se redujese el gasto energético del trabajo ventilatorio a expensas de aumentar la presión arterial de anhídrido carbónico en reposo (136). Esto hace pensar que debería distinguirse entre hipercapnia progresiva causada por insuficiencia respiratoria terminal e hipercapnia adaptativa.

- Hipertensión pulmonar y cor pulmonale crónico. En los pacientes con EPOC la presencia de hipertensión arterial pulmonar se ha asociado a menor supervivencia (117,137), hasta el punto de que un aumento de la presión media en la arteria pulmonar de 10 mmHg multiplica por cuatro su riesgo de muerte (138). Potencialmente, la oxigenoterapia puede estabilizar la presión en la arteria pulmonar e incluso frenar su progresión (127-129) y, por lo tanto, podría esperarse un efecto beneficioso de su utilización. Oswald-Mammosser et al (139), en un trabajo de 84 pacientes con oxigenoterapia domiciliaria, observaron que la supervivencia a los 5 años en los pacientes con presión en la arteria pulmonar mayor de 30 mmHg fue del 15%, mientras que los que tenían una presión menor presentaron una supervivencia del 63,9%.

La presencia de signos ecocardiográficos de disfunción ventricular derecha o sobrecarga auricular derecha también han demostrado ser datos de mal pronóstico (140,141).

Entre los signos de *cor pulmonale* crónico, la presencia de un patrón S1-S2-S3 fue el mayor predictor de mortalidad. Este patrón se ha asociado a la presencia de embolia pulmonar aguda y a hiperinsuflación (141).

- Tolerancia al ejercicio. La capacidad de ejercicio puede verse afectada por factores como la ventilación, el intercambio de gases, la circulación, la función muscular, el estado nutricional y los síntomas (142). La mayoría de estos aspectos se han descrito como variables pronósticas (46,52,63,87,92,103,104), por lo que resulta lógico prever que la capacidad de ejercicio pueda ser también un indicador pronóstico.

Oga et al (51) observaron que la capacidad de ejercicio, medida a través de la determinación del consumo de oxígeno máximo, no sólo se asociaba de forma significativa a mortalidad, con independencia de la función pulmonar, sino que además fue el mejor predictor de mortalidad en su cohorte. Estos autores también observaron que la capacidad de ejercicio se va deteriorando con los años, al igual que sucede con la función pulmonar, lo que añade nueva información al concepto tradicional sobre la historia natural de la enfermedad (143).

El test de la marcha de seis minutos, un procedimiento muy simple y accesible que constituye un buen reflejo de la actividad física diaria, también ha demostrado ser un buen predictor de mortalidad (126,144,145). De hecho, se ha descrito una estrecha correlación entre el consumo de oxígeno máximo y la

distancia caminada durante seis minutos (146). A su vez, Pinto-Plata et al (144) observaron que los pacientes que recorren menos de 100 metros durante dicha prueba tienen una mortalidad superior al 80% al año. Al igual que sucede con el consumo de oxígeno máximo, también se ha descrito un descenso anual en la distancia recorrida durante la caminata de seis minutos, que es especialmente relevante en el grupo de pacientes graves (147).

9 Escalas multidimensionales

Celli et al (126) desarrollaron un índice multidimensional capaz de integrar los principales determinantes pronósticos: el índice BODE (Tabla 4). Este índice, que fue validado en 625 pacientes, integra la información del índice de masa corporal (B, de *body mass index*), FEV₁ (O, de *airflow obstruction*), disnea (D) y capacidad de ejercicio (E), evaluada mediante el test de la marcha de seis minutos.

Tabla 4. Puntuación de los distintos componentes del índice BODE. Tomado de Celli et al (126)

Variable	Puntos en el índice BODE			
	0	1	2	3
FEV₁ (% teórico)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
Distancia caminada 6 min (m)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
Escala de disnea (MRC)	0-1	2	3	4
Índice de masa corporal (Kg/m²)	> 21	≤ 21		

Un incremento de un punto del índice BODE se asoció a un aumento del 34% en la mortalidad por todas las causas y del 62% en la mortalidad de causa respiratoria (Figura 8). El índice BODE fue más efectivo que el FEV₁ como variable pronóstica (126), y también ha demostrado ser superior al IC/TLC

propuesto por el mismo grupo (125). Recientemente Cote y Celli (148), en un estudio observacional sobre 246 pacientes que participaban en un programa de rehabilitación, han observado cómo los casos en que mejoró el BODE la supervivencia fue mayor.

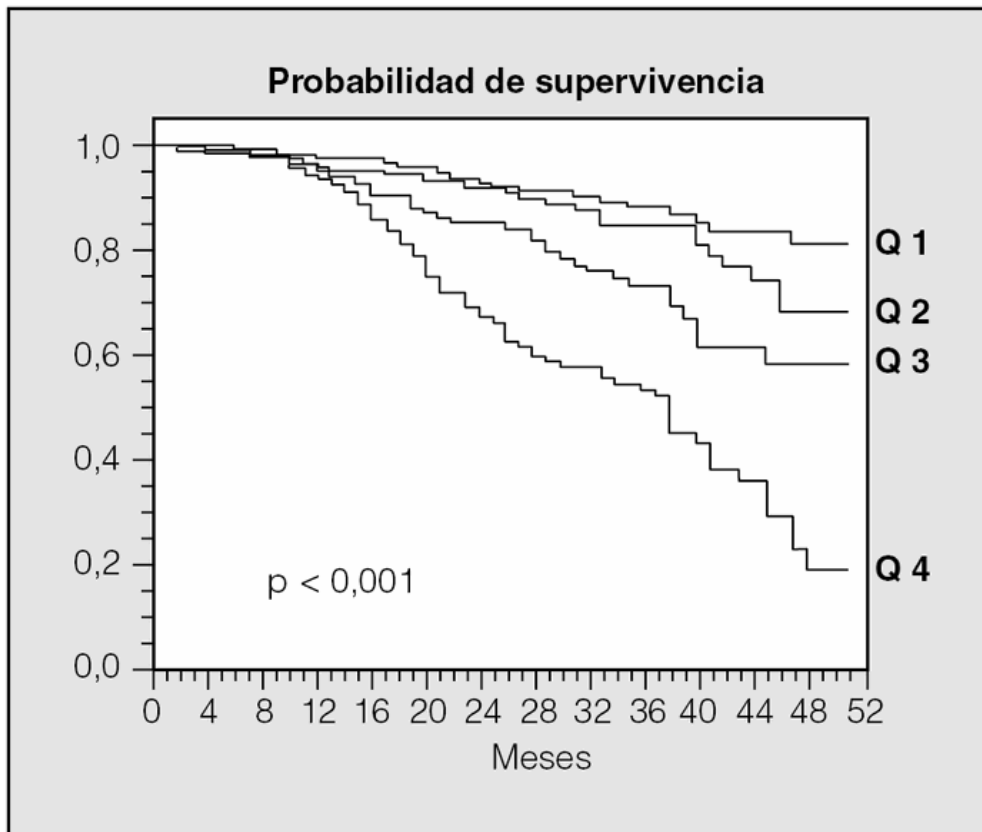


Figura 8. Probabilidad de supervivencia de los pacientes con EPOC agrupados según los cuartiles del índice BODE. Modificado de Celli et al (126).

Actualmente se están evaluando nuevas escalas multidimensionales, en las que se consideran otros aspectos, como, la capacidad de ejercicio (159,150) o las exacerbaciones (151). También, se está tratando de desarrollar otras escalas alternativas, más simples, como el índice ADO, que sólo considera la edad, la disnea y el grado de obstrucción al flujo aéreo (152).

E. NUEVAS VARIABLES ESPIROMÉTRICAS

Como ya se ha comentado, la obstrucción al flujo aéreo que caracteriza la EPOC, se valora mediante la espirometría. Ésta presenta las ventajas de ser un procedimiento simple, reproducible y con valores de referencia ampliamente contrastados (153-155). El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1), la capacidad vital forzada (FVC) y la relación FEV_1/FVC son los parámetros más empleados en la espirometría y resultan fundamentales para el diagnóstico de la obstrucción (156-158). Las principales guías internacionales (159,5) establecen como criterio de EPOC un cociente $FEV_1/FVC \leq 0,7$. Este parámetro es más fiable que el FEV_1 , el cual puede estar reducido por un descenso paralelo de la capacidad vital.

Además de su utilidad diagnóstica, el FEV_1 presenta otras ventajas. De forma general, se utiliza para clasificar la gravedad de la EPOC (153,157,159,5). También se ha constituido como un procedimiento fiable para la detección precoz de la enfermedad, al haberse demostrado que el FEV_1 resulta sensible en la identificación de EPOC en sujetos fumadores mayores de 40 años (160)

Otra importante ventaja del FEV_1 como parámetro de elección en la valoración de la EPOC proviene de su utilidad como indicador de la historia natural de la enfermedad. Desde el clásico estudio de Fletcher y Peto (39), se ha establecido la historia natural de la EPOC a partir del declinar anual del FEV_1 , y una reducción anual superior a 50 ml se considera criterio de progresión acelerada de la enfermedad (161).

El FEV₁ también es el parámetro empleado, junto con la FVC, para valorar la reversibilidad de la obstrucción, y por ello, de manera indirecta, ayuda a evaluar algunas actuaciones farmacológicas sobre pacientes con EPOC, dado que los consensos internacionales recomiendan considerar respuesta positiva a los esteroides cuando después de 6 semanas a 3 meses de administración de corticoides inhalados se produce un incremento del FEV₁ > 200 ml y $\geq 15\%$ con respecto al previo posbroncodilatador(159,5).

Como ya se ha comentado previamente, los datos actuales señalan que el FEV₁ es uno de los principales factores pronósticos del EPOC, ya que está demostrado que tanto los valores basales del FEV₁ como la caída anual de la función pulmonar son predictores de morbilidad (50,116-119).

Sin embargo, pese a su elevada rentabilidad clínica en la EPOC, el FEV₁ también presenta algunas limitaciones. Así, al igual que la FVC, en pacientes con EPOC grave el FEV₁ puede presentar una dependencia negativa del esfuerzo. Esto significa que al aumentar el esfuerzo inspiratorio, por compresión del gas intratorácico, se reduce el flujo espiratorio. En EPOC moderada, el FEV₁ tiene una pobre correlación con la clínica, principalmente con la intensidad de la disnea y con la tolerancia al (158). Otra limitación del FEV₁ y del cociente FEV₁/FVC es su poca sensibilidad para detectar obstrucción de las pequeñas vías aéreas.

Por los motivos anteriormente descritos, en los últimos años se ha postulado la utilización de nuevas variables espirométricas (tabla 5), que se revisan brevemente a continuación.

Tabla 5. Parámetros espirométricos complementarios en la evaluación de la EPOC

PARÁMETROS INSPIRATORIOS A. Volúmen inspiratorio forzado en el primer segundo (FIV ₁) B. Capacidad inspiratoria (IC)
PARÁMETROS ESPIRATORIOS A. Flujos espiratorios medios (MEF _{75%} , MEF _{50%} , MEF _{25%}) B. Tiempo de tránsito medio (MTT) C. Capacidad vital lenta (SVC) D. Volumen espiratorio forzado a los seis segundos (FEV ₆)

1. Parámetros inspiratorios

a. Volúmen inspiratorio forzado en el primer segundo (FIV₁)

El FIV₁ se define como el volumen de gas inspirado en el primer segundo de una maniobra forzada, después de una espiración máxima. Durante esta maniobra la presión intratorácica es subatmosférica y por tanto las vías aéreas se distienden. El FIV₁ es dependiente de la fuerza. En el estrechamiento de las vías aéreas extratorácicas el flujo inspiratorio está limitado ya que debido a la presión subatmosférica por detrás de la obstrucción las vías aéreas se colapsan. Este parámetro puede resultar muy sensible al efecto de los broncodilatadores en la EPOC y su determinación alcanza una reproducibilidad similar a la del FEV₁ (162).

b. Capacidad inspiratoria (IC)

Durante la respiración realizada a volumen corriente, los pulmones tienden a volver a su posición de reposo después de la inspiración, es decir, a lo que se denomina capacidad residual funcional (FRC) o volumen pulmonar teleespiratorio (EELV)(155). En pulmones normales, este volumen representa el punto en el que todos los músculos respiratorios están en reposo y se alcanza un equilibrio entre las presiones de retracción elástica del pulmón y de la caja torácica (Figura 9)(163). Este volumen fisiológico también se denomina volumen de relajación (V_r)(164).

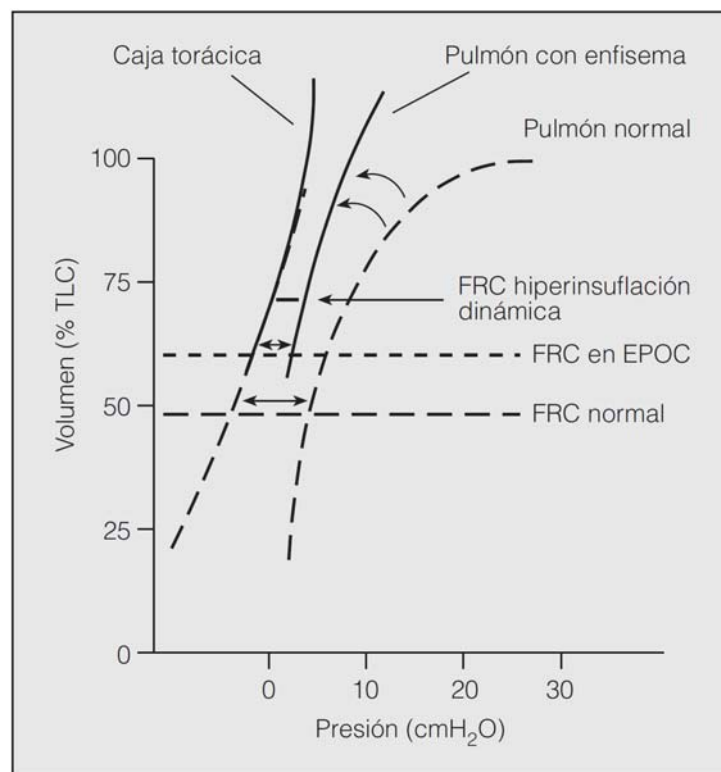


Figura 9. Curvas presión-volumen pulmonares y de la caja torácica en un sujeto sano y en un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). FRC: capacidad residual funcional; TLC: capacidad pulmonar total. Modificado de Ferguson(163).

La mayor colapsabilidad de los alvéolos y de los bronquiolos respiratorios y el incremento de las resistencias de las vías aéreas determinan que durante un ciclo respiratorio normal los alvéolos tengan dificultades para vaciarse durante la fase espiratoria, por lo que resultan incapaces de retornar a la situación previa a la inspiración (155). Este trastorno, conocido como atrapamiento aéreo, sucede en prácticamente todas las formas de EPOC, con independencia de su gravedad (165). La consecuencia más inmediata del atrapamiento aéreo en la EPOC es el desarrollo de hiperinsuflación.

Desde un punto de vista conceptual, el atrapamiento aéreo corresponde a un aumento del volumen residual (RV) o del cociente RV/capacidad pulmonar total (TLC o *total lung capacity*) mientras que la hiperinsuflación refleja la elevación de la FRC o del EELV sobre su valor de referencia (166). A su vez, la hiperinsuflación se suele dividir en estática y dinámica. La hiperinsuflación estática es consecuencia de la pérdida de retracción del parénquima pulmonar y resulta más frecuente en pacientes con enfisema (163). La pérdida de retracción elástica pulmonar altera el equilibrio entre las fuerzas de retracción del pulmón y de la caja torácica (164), de tal modo que para compensar la retracción elástica de la caja torácica los pulmones necesitan situarse en una porción más elevada de la curva presión-volumen, aumentando la FRC (fig. 8). La hiperinsuflación estática asociada con el enfisema resulta modesta, salvo en enfermos muy graves o en pacientes con enfisema por déficit de alfa-1 antitripsina.

La hiperinsuflación dinámica puede ocurrir de forma independiente o asociada a la hiperinsuflación estática y puede verse en enfermos con

cualquier nivel de gravedad (163). Se produce cuando un paciente comienza la inspiración antes de alcanzar una espiración completa, lo que determina que en cada respiración quede atrapada cierta cantidad de aire en los pulmones. El EELV no se sitúa en el punto pasivo de relajación de la caja torácica y de los pulmones, sino que se establece a una PEEP (presión positiva al final de la espiración), antes de que la espiración pueda llegar al volumen de relajación (fig. 9) (163).

La hiperinsuflación pulmonar es evaluada habitualmente mediante pletismografía. Sin embargo, la pletismografía está sujeta a algunos errores. La compresión de la vía aérea extratorácica durante las maniobras de *panting* puede hacer que la presión en boca no refleje exactamente la presión alveolar, lo que lleva a una sobrestimación de la TLC y del RV(155). Además, el uso de músculos intercostales y accesorios durante las maniobras de *panting* puede obstruir la glotis y también contribuye a una sobrestimación de los volúmenes pulmonares (155). Por otra parte, este procedimiento requiere cierto grado de sofisticación técnica, que limita su aplicación de forma generalizada fuera de un laboratorio de función pulmonar.

Ante esta limitación, ha cobrado importancia un parámetro determinado mediante la espirometría lenta: la capacidad inspiratoria (IC), que corresponde a la suma del volumen corriente y del volumen de reserva inspiratorio. Como en un mismo individuo los cambios de la TLC en un corto período no son relevantes(163), es posible inferir qué pasa con la FRC a partir de la IC (Figura 10). En un sujeto sano, la IC aumenta durante el ejercicio, mientras que su

reducción en un enfermo con EPOC sugiere el desarrollo de hiperinsuflación dinámica (Figura 10).

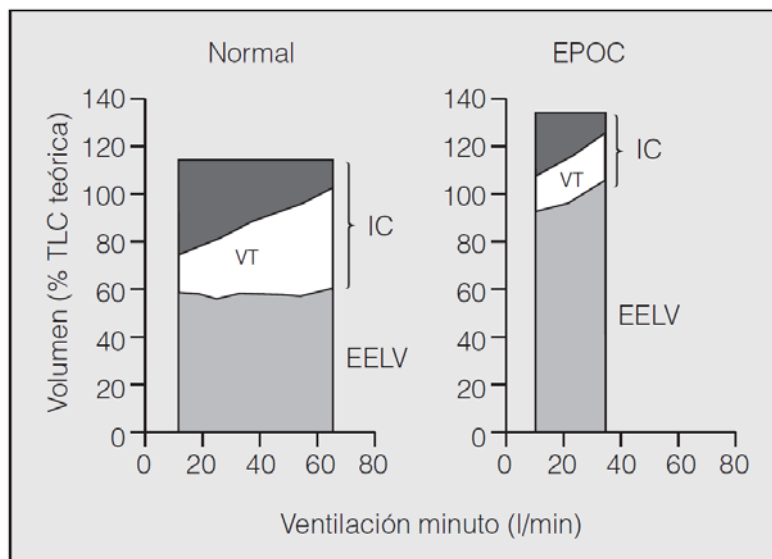


Figura 10. Cambios dinámicos en los volúmenes pulmonares durante el ejercicio en sujetos sanos y pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). TLC: capacidad pulmonar total; IC: capacidad inspiratoria; EELV: volumen pulmonar telespiratorio; VT: volumen corriente. Modificado de O'Donnell et al(165).

La IC alcanza una buena reproducibilidad, tanto en reposo como en ejercicio (167). Puesto que constituye un indicador del desarrollo de hiperinsuflación, a diferencia de lo que sucede con el FEV₁, la IC muestra una buena relación con la disnea y con la capacidad de ejercicio en los pacientes con EPOC (168).

2. Parámetros espiratorios

a. Flujos espiratorios instantáneos

Los flujos respiratorios pueden expresarse de dos maneras, una de ellas es como flujo medio, o velocidad media de flujo (es decir cantidad de volumen de aire inspirado o espirado dividido por el período de tiempo que se fije). La

otra forma de expresar los flujos respiratorios es como velocidad de flujo instantáneo, esto es, velocidad puntual de flujo en un momento dado.

Los flujos instantáneos más importantes son el flujo espiratorio pico o flujo espiratorio máximo (PEF), el flujo espiratorio medido al 75% ($MEF_{75\%}$), al 50% ($MEF_{50\%}$) y al 25% de la capacidad vital forzada ($MEF_{25\%}$) (Figura 11).

Los flujos instantáneos parecen más sensibles para detectar alteraciones incipientes de la pequeña vía, puesto que miden el flujo a bajos volúmenes pulmonares (169). Sin embargo, tienen un amplio coeficiente de variabilidad, por lo que resulta difícil establecer un punto de corte para identificar su reducción (155). Además, si la capacidad pulmonar total y el volumen residual están por debajo de sus valores de referencia, la capacidad vital disminuirá y estos flujos pueden estar reducidos en ausencia de obstrucción. Por tanto, sólo se deberían utilizar en la evaluación de enfermedad de la pequeña vía en condiciones isovolumétricas, con respecto a los valores de referencia (155).

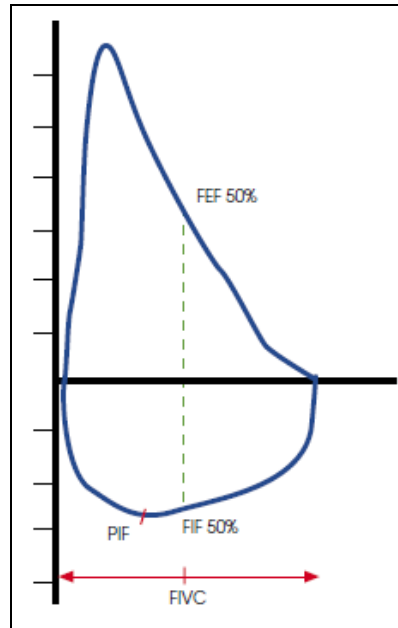


Figura 11. Representación esquemática de la determinación de los flujos espiratorios e inspiratorios instantáneos al 50% de la capacidad vital forzada ($FEF_{50\%}$ y $FIF_{50\%}$, respectivamente)

b. Tiempo de tránsito medio (MTT)

Cuando la alteración obstructiva se acompaña de un desequilibrio en la distribución de la ventilación entre vías aéreas paralelas, las vías obstruidas necesitan más tiempo que las normales para vaciarse durante la espiración forzada. Esta desigualdad en el vaciado pulmonar puede valorarse mediante el denominado tiempo de tránsito medio (MTT). Este análisis puede ser de utilidad para detectar mínimas anomalías, ya que está influido por la porción final de la espirometría, que es la parte más dependiente de la edad y la que se afecta en los estadios precoces de los trastornos obstructivos (157). Sin embargo, también muestra una elevada variabilidad intersujeto e intrasujeto y su aplicabilidad en la práctica clínica cotidiana resulta limitada.

c. Capacidad vital lenta (SVC)

La capacidad vital de un individuo puede registrarse de tres maneras (Figura 12):

- Mediante una inspiración lenta, partiendo desde el volumen residual hasta capacidad pulmonar total. Es la capacidad vital inspiratoria (IVC).
- Partiendo desde la capacidad pulmonar total hasta el volumen residual, de forma lenta. Es la capacidad vital lenta (SVC) o, simplemente, capacidad vital (VC).
- Igual que la anterior, pero de manera forzada. Se trata de la capacidad vital forzada (FVC).

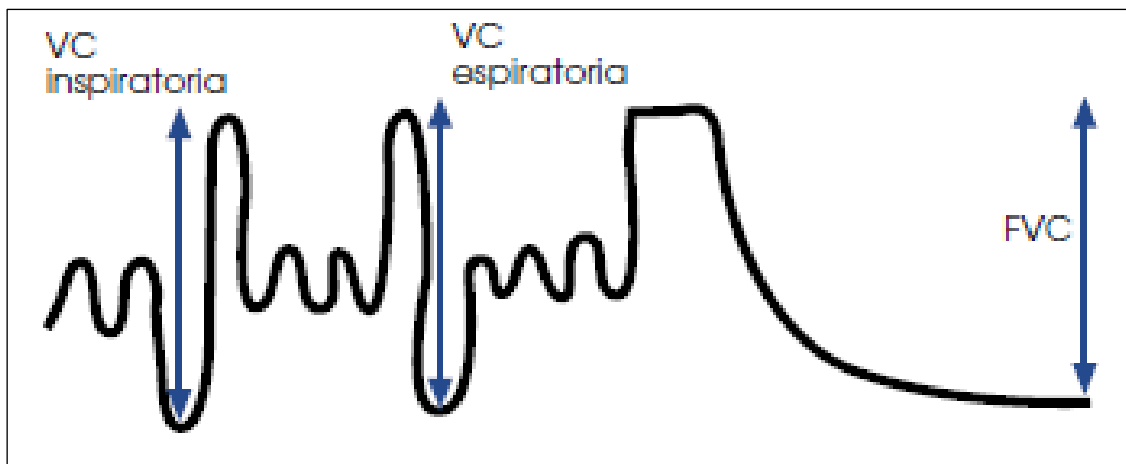


Figura 12. Representación de la capacidad vital inspiratoria, de la capacidad vital espiratoria lenta y de la capacidad vital forzada.

En condiciones normales, las tres son similares, si bien suele ser algo mayor la FVC que la IVC, y ésta, a su vez, mayor que la SVC.

Sin embargo, en obstrucciones de cierta gravedad, la IVC será más de un 10% mayor que la FVC, debido a que durante la espiración forzada se produce atrapamiento aéreo por la compresión dinámica de las vías aéreas, situación que no se produce durante la inspiración. Cuando la IVC supera en más de 1.000 ml a la FVC, suele existir evidencia radiológica de enfisema (Figura 13).

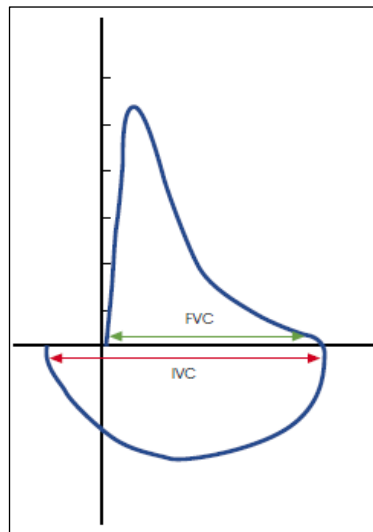


Figura 13. Ejemplo de un registro de capacidad vital inspiratoria (IVC) mayor que capacidad vital forzada (FVC), que resulta característico de obstrucción.

Respecto a la SVC, es conocido que el cociente FEV_1/SVC , o índice de Tiffeneau, es más sensible que el cociente FEV_1/FVC para detectar obstrucción (157). Sin embargo, en los casos de EPOC leve-moderada, dado que se obtienen valores similares de FVC y VC, este hecho carece de importancia. Es en la EPOC grave en donde la FVC resulta considerablemente menor que la VC, por la dependencia negativa del esfuerzo y por el atrapamiento aéreo (158). Esto justifica que el cociente FEV_1/FVC subestime la gravedad de la EPOC y que, en pacientes graves, se proponga sustituirlo por el FEV_1/SVC .

d. Volumen espiratorio forzado a los seis segundos (FEV₆)

Dado que las maniobras de función pulmonar pueden resultar en ocasiones complejas y difíciles de reproducir, en los últimos años se ha postulado la utilización del volumen espiratorio forzado a los 6 segundos (FEV₆) en lugar de la capacidad vital forzada (FVC) (170-172)

El FEV₆ es un parámetro más fácilmente reproducible que la FVC. Su determinación está sujeta a menos artefactos técnicos por una mala finalización de la maniobra espiratoria. No requiere, por tanto, un estricto control de aceptabilidad de la finalización de la espiración forzada, siempre y cuando alcance los seis segundos, y resulta mejor tolerada por los pacientes. Además, precisa menores requerimientos de *hardware* de los espirómetros (memoria, capacidad de análisis, etc.), lo que les confiere una mayor portabilidad. Sin embargo, también es necesario destacar que hasta el momento se dispone de pocas ecuaciones de referencia que incluyan al FEV₆ y al cociente FEV₁/FEV₆ (173,174).

No obstante, este parámetro ha mostrado su capacidad para predecir el declinar de la función pulmonar en adultos fumadores. En un grupo de 2.827 fumadores de 35-60 años reclutados en EEUU y Canadá por el *Lung Health Study* que continuaron fumando tras cinco años de seguimiento, el grado de obstrucción evaluado por el cociente FEV₁/FEV₆ resultó ser un predictor independiente del deterioro anual del FEV₁, además de la edad, género, cigarrillos/día, educación e hiperrespuesta bronquial (175). Amparándose en estos datos y en sus ventajas técnicas, el *National Lung Health Education Program* de la administración norteamericana recomienda el uso del

FEV₁/FEV₆ para la detección de EPOC en el ámbito de la atención primaria (176).

La mayor portabilidad de los equipos que registran el FEV₆ se ha reforzado por la elevada concordancia alcanzada entre la determinación del FEV₆ en el puesto de trabajo y la FVC (177). Diversos estudios han evaluado la capacidad diagnóstica del cociente FEV₁/FEV₆ como alternativa al FEV₁/FVC. Sobre un total de 11.676 espirometrías realizadas en un laboratorio de función pulmonar a pacientes de 20 a 80 años, Vandevorde et al (171) comprueban que el FEV₁/FEV₆ alcanza un 94% de sensibilidad, un 93% de especificidad, un valor predictivo positivo del 89,8% y un valor predictivo negativo del 96,0% para la identificación de obstrucción, definida por un cociente FEV₁/FVC menor al límite inferior de la normalidad. Aunque el comportamiento resultó similar en ambos sexos, la elevada prevalencia de obstrucción alcanzada en este estudio (39,5%) pone de manifiesto que se trata de una muestra seleccionada, por lo que sus resultados pueden no ser extrapolables a la población general.

Lamprecht et al (178) evaluaron su rentabilidad diagnóstica en una muestra poblacional de 1.349 adultos participantes en el estudio *Burden of Obstructive Lung Disease* (BOLD), con una prevalencia de EPOC del 15,8 %. Con respecto al FEV₁/FVC, el cociente FEV₁/FEV₆ alcanzaba una sensibilidad del 72,9% y una especificidad del 98,8%. Existían discordancias en la clasificación hasta en un 5,3% de los sujetos, un 19% de las cuales correspondían a falsos positivos y un 81% a falsos negativos inducidos por el FEV₁/FEV₆ (178). Sin embargo, estos autores comprobaron que la rentabilidad diagnóstica del cociente FEV₁/FEV₆ resultaba mucho mayor en la identificación de EPOC moderada-muy grave, alcanzando una sensibilidad del 98% (178).

Un reciente metaanálisis, proporciona una visión integrada de los estudios que han analizado la rentabilidad diagnóstica de los dos cocientes (172). A partir de una muestra global de 31.333 participantes (10.171 con obstrucción y 21.162 sin ella), el FEV_1/FEV_6 como alternativa diagnóstica al FEV_1/FVC alcanza una sensibilidad del 89% (IC95%: 83-93%), una especificidad del 98% (IC95%: 95-99%) (Figura 4), una razón de verosimilitud positiva de 45,46 (IC95%: 18,26-113,21), una razón de verosimilitud negativa de 0,11 (IC95%: 0,08-0,17) y una *odds ratio* diagnóstica de 396,02 (IC95%: 167,32-937,31) (172). Por tanto, el cociente FEV_1/FEV_6 es una alternativa real y válida al FEV_1/FVC .

En el momento actual, existe la posibilidad de utilizar para el cribaje de la EPOC dispositivos portátiles muy sencillos que miden exclusivamente FEV_1 y FEV_1/FEV_6 . A modo de ejemplo, el espirómetro COPD-6 ha sido recientemente validado en nuestro medio, alcanzando con respecto a la espirometría convencional una sensibilidad del 83%, una especificidad del 98%, un valor predictivo positivo del 97% y un valor predictivo negativo del 87% (179).

También en el caso del cociente FEV_1/FEV_6 se reproduce la discusión sobre si utilizar un criterio fijo o el límite inferior de la normalidad. El punto de corte fijo con mayor capacidad para la identificación de obstrucción ha sido establecido en 0,73, alcanzando coeficiente de concordancia kappa de 0,87 con el criterio $FEV_1/FVC < 0,7$ (180). Sin embargo, el cociente FEV_1/FEV_6 también muestra una dependencia de la edad (174), por lo que podría resultar más adecuada su interpretación en función del límite inferior de la normalidad.

Asumida su utilidad y valor para el diagnóstico, se dispone de muy poca información sobre si el cociente FEV_1/FEV_6 podría tener algún valor pronóstico

adicional en la EPOC. De hecho, únicamente disponemos de un trabajo en este sentido. Sorino y col (181), en un estudio de seis años de seguimiento, realizado sobre una muestra de 1.971 pacientes, estableció que el cociente FEV_1/FEV_6 es un predictor independiente tanto de mortalidad cardiopulmonar como por otras causas. El valor pronóstico de FEV_1/FEV_6 , según sus resultados, es comparable al de FEV_1 y al de FEV_1/FVC , pero además aporta el valor añadido de ser más fácilmente reproducible. Este último dato hace que FEV_1/FEV_6 sea un parámetro especialmente interesante en el subgrupo de población anciana.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Hipótesis conceptual

El cociente FEV_1/FEV_6 tiene valor pronóstico en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Hipótesis operativa

El cociente FEV_1/FEV_6 permite estimar el desarrollo de agudizaciones graves que requieran ingreso hospitalario y la mortalidad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) después de tres años de seguimiento

Hipótesis estadísticas

- Hipótesis nula: En pacientes con EPOC, el cociente FEV_1/FEV_6 no resulta un predictor independiente de ingresos hospitalarios por exacerbación de EPOC o de mortalidad.
- Hipótesis alternativa: En pacientes con EPOC, el cociente FEV_1/FEV_6 resulta un predictor independiente de ingresos hospitalarios por exacerbación de EPOC o de mortalidad.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Evaluar la relación entre el cociente FEV_1/FEV_6 y la tasa de ingresos hospitalarios, el tiempo hasta el primer ingreso y la mortalidad en pacientes con EPOC

Objetivos secundarios

1. Analizar la relación del FEV_1/FEV_6 con el deterioro anual del FEV_1 post-broncodilatador en pacientes con EPOC
2. Analizar la relación entre el valor absoluto del FEV_6 y el deterioro anual del FEV_1 , la tasa de ingresos hospitalarios, el tiempo hasta el primer ingreso y la mortalidad en pacientes con EPOC
3. Establecer puntos de corte de gravedad de la EPOC para el FEV_6 y el cociente FEV_1/FEV_6 y determinar su concordancia con la clasificación de gravedad GOLD
4. Determinar el impacto sobre deterioro de la función pulmonar, hospitalizaciones y mortalidad de los sujetos con discordancia en el diagnóstico de EPOC utilizando el cociente FEV_1/FVC y el cociente FEV_1/FEV_6
5. Comparar la capacidad pronóstica del FEV_6 y FEV_1/FEV_6 pre y postbroncodilatadores en pacientes con EPOC

III. PACIENTES Y MÉTODOS

A. DISEÑO

Estudio observacional, de seguimiento evolutivo de una cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Dadas las características del diseño, no se contempla intervención alguna y únicamente se pretende evaluar la capacidad pronóstica de las variables espirométricas objeto del estudio.

1. Ámbito del estudio

El estudio ha sido realizado en el Hospital Universitario de Fuenlabrada, utilizando la totalidad de sus registros clínicos. Dicho hospital, que fue inaugurado en 2004, constituye el centro de referencia del área sanitaria 9 de la Comunidad de Madrid y tiene una dotación de 406 camas de hospitalización. En la actualidad, tiene asignada una población de 215.000 habitantes, distribuidos en los municipios de Fuenlabrada, Humanes de Madrid y Moraleja de Enmedio.

2. Tamaño muestral

La estimación del tamaño muestral se realiza en función del objetivo principal del estudio, es decir, se calcula el número de pacientes necesarios para comparar las tasas de hospitalización por exacerbación de EPOC en función de los cuartiles del cociente FEV_1/FEV_6 post-broncodilatador. Un estudio realizado en nuestro mismo ámbito nacional, ha descrito que 100 pacientes con EPOC leve-grave experimentan $0,28 \pm 0,034$ hospitalizaciones/año durante un periodo de seguimiento de tres años (182).

Para detectar diferencias entre grupos de 0,06 ingresos/año mediante contraste bilateral, con un error alfa de 0,05, un error beta de 0,20 y un porcentaje de pérdidas del 22%, se precisarían 348 pacientes por grupo. Dado que se pretenden distribuir a los enfermos por cuartil del cociente FEV_1/FEV_6 post-broncodilatador, la muestra necesaria debería garantizar dichos 348 casos en cada uno de los cuatro cuartiles, precisando un mínimo de 2.592 enfermos con EPOC.

3. Consideraciones éticas

Puesto que se trata de un estudio observacional sobre registros clínicos, no se contempla la realización de una hoja de información al paciente ni la solicitud de consentimiento informado. La base de datos del estudio garantizará la anonimización de los pacientes y dicha información se tratará de forma confidencial, sin cederla ni permitir acceso a la misma a personas ajenas al grupo investigador.

Bajo estas premisas, el proyecto de investigación ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Clínica del área 9, Hospital Severo Ochoa-Hospital de Fuenlabrada (Apéndice).

B. SELECCIÓN DE LA COHORTE DE ESTUDIO

La cohorte de enfermos participantes en el estudio será seleccionada de los registros de espirometrías del laboratorio de función respiratoria y de la base de datos del sistema clínico-asistencial y estación clínica del Hospital Universitario de Fuenlabrada.

La base de datos de función respiratoria se obtuvo por el volcado de los registros de pruebas del equipo MasterScope (Jaeger-Viasys, Würzburg, Alemania), adquirido por el hospital desde el momento de su inauguración y que constituye el único equipo de función pulmonar disponible en el centro.

Desde el momento de su inauguración, toda la documentación clínica-asistencial del Hospital Universitario de Fuenlabrada se ha gestionado a través de un sistema historia clínica electrónica gestionada por el programa Selene (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, Estados Unidos). Este Sistema de Información Hospitalaria gestiona tanto los aspectos asistenciales en los circuitos de Consultas Externas, de Hospitalización y de Urgencias como de gestión de pacientes en la gestión de citas, gestiones administrativas y demográficas, derivaciones, gestión de camas o documentación clínica. Todos los profesionales relacionados con la atención sanitaria del Hospital Universitario de Fuenlabrada utilizan esta herramienta informática para registrar su actividad: desde el administrativo de los centros de salud en atención primaria que realizan la primera derivación al especialista, hasta los profesionales que realizan el pase de visita en las unidades de hospitalización, realizan su actividad en urgencias o realizan su actividad en las unidades de Consultas Externas. Sin olvidar los registros de la actividad de cuidados realizados por enfermería.

Selene, como otros Sistemas de Información Hospitalarios, es capaz de realizar la gestión de los procesos asistenciales o episodios de salud a través de los diferentes encuentros que un paciente tiene con el Hospital (consultas, urgencias, hospitalizaciones, pruebas diagnósticas, tratamientos, etc.) a los que se incorporan notas clínicas, formularios de registro de actividad e informes tanto de alta como de pruebas diagnósticas en cualquier ámbito. Todos ellos ordenados bajo la “carpeta” del proceso clínico, que es el concepto de nivel superior y que puede ser asimilado a un “problema de salud”.

Como gestor de peticiones, de citas y de solicitudes tanto de interconsultas como de derivaciones, el programa Selene es el encargado de enviar, de forma automática, todos los eventos que se producen en la atención sanitaria a otras aplicaciones informáticas como pueden ser las de Farmacia, Radiología, Anatomía Patológica, Laboratorio, pacientes monitorizados en Unidad de Cuidados Intensivos y otras muchas más con funcionalidades más específicas en las que se registran actividades de otros departamentos. Por último, este sistema recibe los resultados de las pruebas diagnósticas que son almacenadas en el mismo sistema y son presentadas en el mismo programa sin que los profesionales tengan que conectarse ni utilizar otras aplicaciones informáticas.

La selección de los participantes en el estudio, se realizará según los siguientes criterios:

1. Criterios de inclusión

- Espirometría realizada entre 2004 y 2008
- Edad superior a 40 años
- Cociente FEV_1/FVC post-broncodilatador $\leq 0,70$

2. Criterios de exclusión

- Incumplimiento de los criterios de aceptabilidad espirométrica de la *American Thoracic Society* (183): inicio brusco (volumen de extrapolación retrógrada [VBE] < 5% de la FVC); duración de la espiración de al menos 6 segundos; y meseta teleespiratoria en la finalización (cambio de volumen < 30 ml en el último segundo).
- Espirometría que no cumpla los criterios de reproducibilidad de la *American Thoracic Society* (183): diferencia de los dos mejores valores de FVC > 200 ml ó diferencia de los dos mejores valores de FEV₁ > 200 ml.
- Ausencia de un diagnóstico previo de EPOC o en los tres meses siguientes a la realización de la espirometría. Se asumen dicho diagnóstico ante la existencia en sus registros clínicos de los códigos 490, 491 ó 492 de la 9ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE9) (Tablas 6 y 7) (184).
- Diagnóstico concomitante de asma, enfermedad pulmonar intersticial difusa, enfermedad de la caja torácica o enfermedad neuromuscular.
- Diagnóstico de enfermedad neoplásica o terminal previo a la fecha de realización de la espirometría por la que es seleccionado.

Tabla 6. Descripción códigos 490 y 491 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE9) (184)

<ul style="list-style-type: none"> ○ 490 Bronquitis no especificada como aguda ni como crónica Bronquitis NEOM: - catarral - con traqueítis NEOM Traqueobronquitis NEOM <u>Excluye:</u> - bronquitis: - - alérgica NEOM (493.9) - - asmática NEOM (493.9) - - debida a humos y vapores (506.0)
<ul style="list-style-type: none"> ○ 491 Bronquitis crónica <u>Excluye:</u> asma obstructiva crónica (493.2) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 491.0 Bronquitis crónica simple Bronquitis catarral, crónica Tos del fumador ▪ 491.1 Bronquitis crónica mucopurulenta Bronquitis (crónica) (recurrente): - fétida - mucopurulenta - purulenta ▪ 491.2 Bronquitis crónica obstructiva Bronquitis: - enfisematosa - obstructiva (crónica) (difusa) Bronquitis con: - enfisema - obstrucción de las vías respiratorias <u>Excluye:</u> - bronquitis asmática (aguda) NEOM (493.9) - asma obstructiva crónica (493.2) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 491.20 Sin exacerbación Enfisema con bronquitis crónica ▪ 491.21 Con exacerbación Exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC] Enfermedad pulmonar obstructiva crónica descompensada [EPOC] Enfermedad pulmonar obstructiva crónica descompensada [EPOC] con exacerbación <u>Excluye:</u> asma obstructiva crónica con exacerbación aguda (493.22) ▪ 491.22 Con bronquitis aguda ▪ 491.8 Otra bronquitis crónica Crónica: - traqueítis - traqueobronquitis ▪ 491.9 Bronquitis crónica no especificada

Tabla 7. Descripción del código 492 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE9) (184)

<ul style="list-style-type: none"> ○ 492 Enfisema <ul style="list-style-type: none"> ▪ 492.0 Vesícula enfisematosa Bulla enfisematosa rota Enfisema bulloso gigante Neumatocele por tensión Pulmón hiperclaro ▪ 492.8 Otros enfisemas Enfisema (pulmón o pulmonar): - NEOM - centroacinar - centrolobular - obstructivo - panacinar - panlobular - unilateral - vesicular Pulmón hiperlúcido unilateral Síndrome de MacLeod Síndrome de Swyer-James
<p><u>Excluye:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>enfisema:</i> - - <i>compensatorio (518.2)</i> - - - <i>con bronquitis crónica (491.20-491.22)</i> - - <i>intersticial (518.1)</i> - - <i>del recién nacido (770.2)</i> - - <i>mediastínico (518.1)</i> - - <i>por humos y vapores (506.4)</i> - - <i>quirúrgico (subcutáneo) (998.81)</i> - - <i>traumático (958.7)</i>

3. Criterios de retirada

- Discrepancia entre las variables de filiación o fecha de nacimiento entre los diferentes registros clínicos
- Ausencia de datos en los campos de diagnóstico del programa Selene.
- Fallecimiento en los 30 días siguientes a la fecha de la espirometría de inclusión en el estudio

C. PROCEDIMIENTOS

1. Análisis de los registros espirométricos

Se recogieron las variables pre- y postbroncodilatador de la primera espirometría aceptable y reproducible realizada entre 2004-2008, así como los de la última espirometría efectuada hasta el 27 de octubre de 2009, siempre y cuando hubiesen transcurrido al menos 12 meses entre ellas.

En todos los casos, las espirometrías fueron realizadas con un equipo MasterScreen Body (Jaeger-Viasys, Würzburg, Alemania). Dicho aparato cumple todas las especificaciones requeridas por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) (185), por la *European Respiratory Society* (ERS) (186,187) y por la *American Thoracic Society* (ATS) (183,187). Siguiendo las recomendaciones vigentes, se efectuaba una calibración diaria y el procedimiento seguido para la realización de la curva flujo-volumen forzada corresponde al descrito por la SEPAR (185). Después de un periodo de reposo de 15 minutos, se indicaba a los participantes que se sentasen cómodos, en posición erecta y sin cruzar las piernas. Se les instruía previamente sobre la maniobra a realizar y se les colocaba una pinza nasal. Se efectuaron un mínimo de tres maniobras de capacidad vital forzada aceptables y un máximo de ocho (Figura 14).

La selección de los valores de capacidad vital forzada (FVC) y volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV_1) se hizo automáticamente, según la normativa de la ATS (183) (mejor resultado de las tres maniobras satisfactorias). El análisis automático de la totalidad de las maniobras realizadas, permitió determinar en todas ellas el volumen espiratorio forzado a

los seis segundos (FEV_6), que también fue seleccionado según el mismo criterio (mejor resultado de tres maniobras satisfactorias). El resultado fue convertido a condiciones BTPS y como valores de referencia se utilizaron, siguiendo las recomendaciones de la SEPAR, los propuestos por Roca et al (188). A su vez, se empleó el único grupo de ecuaciones de referencia para el FEV_6 y el cociente FEV_1/FEV_6 en población de edad media y ancianos disponible en el momento de iniciar la selección de los sujetos (189).

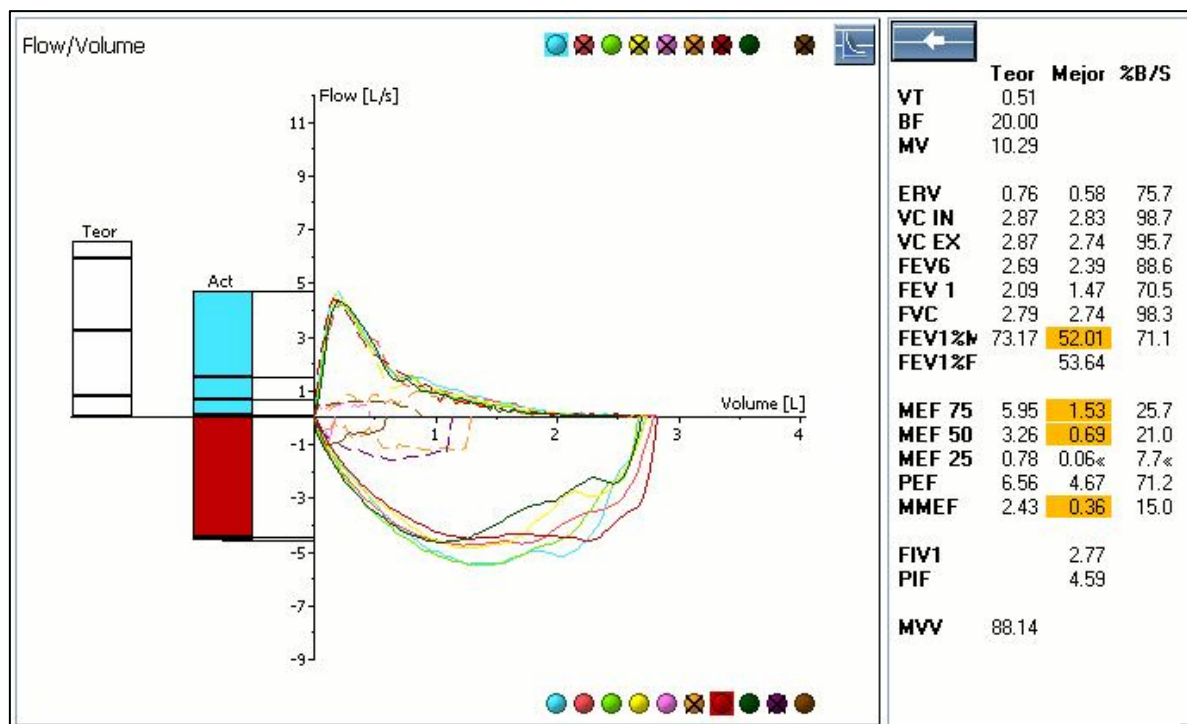


Figura 14. Registro de las maniobras de espiración forzada correspondientes a una curva flujo-volumen

Para la interpretación de los parámetros espirométricos, se consideró como criterio diagnóstico de EPOC un cociente FEV_1/FVC post-broncodilatador menor de 0,7 (190) o un cociente FEV_1/FEV_6 post-broncodilatador menor de

0,73 (180). Como clasificación de gravedad de la EPOC se utilizó la propuesta por el consenso *Global Obstructive Lung Disease* (GOLD) (190).

En aquellos pacientes de los que existía una diferencia de al menos 12 meses entre la primera y la última espirometría disponible, se determinó la tasa de deterioro anual del FEV₁ pre- y post-broncodilatador.

2. Registro de eventos en el periodo de seguimiento

Se realizó un análisis de los registros clínico-asistenciales de todos los pacientes seleccionados, incluyendo la información correspondiente a nuevos diagnósticos y prestación de asistencia, tanto en consultas como en hospitalización, desde 2004 hasta el 31 de diciembre de 2009. Durante dicho periodo de seguimiento, se recogió información sobre los siguientes episodios:

a. Ingresos hospitalarios por exacerbación de EPOC. De todos los ingresos hospitalarios de los pacientes, se consideraron que eran debidos a exacerbación de EPOC aquellos que estaban codificados con los siguientes códigos CIE9:

- 491.21: “Bronquitis crónica obstructiva con exacerbación”, incluye “Exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]”, “Enfermedad pulmonar obstructiva crónica descompensada” y “Enfermedad pulmonar obstructiva crónica descompensada con exacerbación”
- 491.22: “Bronquitis crónica obstructiva con bronquitis aguda”

Además del número de ingresos hospitalarios por exacerbación de EPOC y de su fecha, se recogió la duración de la primera hospitalización y el

peso “*all patients*” (Peso GRD-AP) de la misma, correspondiente a la relativización del coste medio de cada uno de los grupos relacionados con el diagnóstico (GRD). Este peso se obtiene a partir de la integración de los costes hospitalarios con la información contenida en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de hospitalización de agudos en el marco del proyecto Análisis y desarrollo de los GRD en el Sistema Nacional de Salud (191,192). Un peso de valor 1 equivale al coste medio del paciente hospitalizado (estándar), que en el momento actual corresponde a 2.300 euros. Un peso por encima o por debajo de 1 significa que su coste estará por encima o por debajo respectivamente del estándar (coste del paciente promedio) (192).

A su vez, se han recopilado los ingresos debidos a reagudización de EPOC por una neumonía. Se consideraron como tales aquellos a los que se le atribuyeron los códigos 480-486 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE9) (Tablas 8-10) (184). En dicho caso, se registró el número de episodios y la fecha de los mismos.

Tabla 8. Descripción de los códigos 480-482 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE9) (184)

<ul style="list-style-type: none"> ○ 480 Neumonía viral <ul style="list-style-type: none"> ▪ 480.0 Neumonía por adenovirus ▪ 480.1 Neumonía por virus sincitial respiratorio ▪ 480.2 Neumonía por virus de parainfluenza ▪ 480.3 Neumonía por conarovirus asociado a SARS ▪ 480.8 Neumonía por otro virus no clasificado bajo otros conceptos <u>Excluye:</u> - gripe con neumonía, cualquier forma (487.0) - neumonía que complica enfermedades virales clasificadas bajo otros conceptos (484.1-484.8) - neumonitis congénita por rubeola (771.0) ▪ 480.9 Neumonía viral no especificada
<ul style="list-style-type: none"> ○ 481 Neumonía neumocócica [neumonía por <i>Streptococcus pneumoniae</i>] Neumonía lobar, organismo no especificado
<ul style="list-style-type: none"> ○ 482 Otra neumonía bacteriana <ul style="list-style-type: none"> ▪ 482.0 Neumonía por <i>Klebsiella pneumoniae</i> ▪ 482.1 Neumonía por <i>Pseudomonas</i> ▪ 482.2 Neumonía por <i>Haemophilus Influenzae</i> [H.influenzae] ▪ 482.3 Neumonía por <i>Streptococcus</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 482.30 <i>Streptococcus</i>, no especificado ▪ 482.31 Grupo A ▪ 482.32 Grupo B ▪ 482.39 Otros estreptococos ▪ 482.4 Neumonía por <i>Estafilococcus</i> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 482.40 Neumonía por <i>Estafilococcus</i> no especificado ▪ 482.41 Neumonía por <i>Estafilococcus aureus</i> ▪ 482.49 Otra neumonía por <i>Estafilococcus</i> ▪ 482.8 Neumonía por otra bacteria especificada <u>Excluye:</u> neumonía que complica enfermedad infecciosa clasificada bajo otro concepto (484.1-484.8) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 482.81 Anaerobios Anaerobios gram-negativos <i>Bacteroides (melaninogenicus)</i> ▪ 482.82 <i>Escherichia Coli</i> [E.Coli] ▪ 482.83 Otras bacterias gram-negativas Neumonía gram-negativa NEOM <i>Proteus</i> <i>Serratia marcescens</i> <u>Excluye:</u> - anaerobios gram-negativos (482.81) - la enfermedad del legionario (482.84) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 482.84 Enfermedad del legionario ▪ 482.89 Otras bacterias especificadas ▪ 482.9 Neumonía bacteriana no especificada

Tabla 9. Descripción de los códigos 483-484 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE9) (184)

<ul style="list-style-type: none"> ○ 483 Neumonía por otro organismo especificado <ul style="list-style-type: none"> ▪ 483.0 Neumonía por mycoplasma Agente de Eaton Organismos semejantes a los de la pleuroneumonía [PPLO] ▪ 483.1 Chlamydia ▪ 483.8 Otro organismo especificado
<ul style="list-style-type: none"> ○ 484 Neumonía en enfermedades infecciosas clasificadas bajo otros conceptos <u>Excluye:</u> gripe con neumonía, cualquier forma (487.0) <ul style="list-style-type: none"> ▪ 484.1 Neumonía en enfermedad de inclusiones citomegálicas Codificar primero la enfermedad subyacente (078.5) ▪ 484.3 Neumonía en tosferina Codificar primero la enfermedad subyacente (033.0-033.9) ▪ 484.5 Neumonía en ántrax Codificar primero la enfermedad subyacente (022.1) ▪ 484.6 Neumonía en aspergilosis Codificar primero la enfermedad subyacente (117.3) ▪ 484.7 Neumonía en otras micosis sistémicas Codificar primero la enfermedad subyacente <p><u>Excluye:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - neumonía en: <ul style="list-style-type: none"> - - candidiasis (112.4) - - coccidioidomicosis (114.0) - - histoplasmosis (115.0-115.9 con quinto dígito 5) ▪ 484.8 Neumonía en otras enfermedades infecciosas clasificadas bajo otros conceptos Codificar primero la enfermedad subyacente, tal como: <ul style="list-style-type: none"> - fiebre Q (083.0) - fiebre tifoidea (002.0) <p><u>Excluye:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - neumonía en: <ul style="list-style-type: none"> - - actinomicosis (039.1) - - nocardiosis (039.1) - - ornitosis (073.0) - - <i>Pneumocystis carinii</i> (136.3) - - salmonelosis (003.22) - - sarampión (055.1) - - toxoplasmosis (130.4) - - tuberculosis (011.6) - - tularemia (021.2) - - varicela (052.1)

Tabla 10. Descripción de los códigos 485-486 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE9) (184)

<ul style="list-style-type: none"> ○ 485 Bronconeumonía, organismo sin especificar Bronconeumonía: - hemorrágica - terminal Neumonía: - lobular - segmentaria Pleurobronconeumonía <u>Excluye:</u> - bronquiolitis (aguda) (466.11-466.19) - - crónica (491.8) - neumonía lipoidea (507.1)
<ul style="list-style-type: none"> ○ 486 Neumonía, organismo no especificado <u>Excluye:</u> - gripe con neumonía, cualquier forma (487.0) - neumonitis por humos y vapores (506.0) - neumonía hipostática o pasiva (514) - neumonía por inhalación o aspiración de cuerpos extraños (507.0-507.8)

b. Fallecimiento. En aquellos pacientes que habían fallecido durante el periodo de seguimiento, se consignó esta circunstancia y la fecha del fallecimiento. Debido a las características del registro, no se consideró la causa del fallecimiento, ya que la misma no se detalla de forma específica en la historia electrónica.

c. Diagnóstico de cáncer de pulmón. En el seguimiento evolutivo de los pacientes incluidos en el estudio, también se registró si se estableció en algún momento un nuevo diagnóstico de cáncer de pulmón. Para ello, se emplearon los códigos alfanuméricos M de la CIE9 que se muestran en la tabla 11.

Tabla 11. Relación de los códigos alfanuméricos M de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE9) utilizados para la codificación de las neoplasias

<i>Códigos</i>	<i>Descripción</i>
M800	Neoplasias
M801-M804	Neoplasias epiteliales
M805-M808	Neoplasias papilares y de células escamosas
M814-M838	Adenocarcinomas
M856-M858	Neoplasias epiteliales complejas

3. Revisión individualizada de las historias clínicas electrónicas

Mediante la revisión individualizada de las historias clínicas de todos los pacientes seleccionados, se confirmó la existencia de un diagnóstico de EPOC y se incorporaron otros datos complementarios. En cada paciente, se registró el hábito tabáquico y su intensidad (paquetes x año) en el momento de su inclusión en el estudio. Se revisó su comorbilidad y se determinó el índice de Charlson (193), en su nueva versión modificada con la incorporación de la edad (Tabla 12) (194).

Tabla 12. Criterios de puntuación de la versión modificada del índice de Charlson (194)

<i>Patología</i>	<i>Puntuación</i>	<i>Patología</i>	<i>Puntuación</i>
Enfermedad coronaria	1	Diabetes	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	1	Hemiplejia	2
Enfermedad vascular periférica	1	Enfermedad renal moderada-grave	2
Enfermedad vascular cerebral	1	Diabetes con daño órganos diana	2
Demencia	1	Cualquier tumor, leucemia, linfoma	2
EPOC	1	Enfermedad hepática moderada-grave	3
Enfermedad del tejido conectivo	1	Tumor sólido metastático	6
Úlcera péptica	1	SIDA	6
Enfermedad hepática grave	1		
Por cada década de edad > 40 años, se añade 1 punto			

Por último, se consignó el tratamiento que estaba realizando el paciente cuando fue introducido en la cohorte de seguimiento. Dadas las características del diseño de este estudio, no se realizó intervención alguna sobre el tratamiento prescrito a los pacientes, que en todos los casos fueron manejados por sus médicos habituales según la directrices de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) (195).

D. VARIABLES

1. Datos de filiación: género, edad, peso, talla, índice de masa corporal y área de superficie corporal
2. Datos clínicos: tabaquismo (fumador activo, exfumador, no fumador), paquetes x año, fecha diagnóstico EPOC, otras enfermedades, índice de Charlson, tratamiento habitual (agonistas β_2 adrenérgicos acción corta, agonistas β_2 adrenérgicos de larga duración, anticolinérgicos de acción corta, anticolinérgicos de larga duración, metilxantinas, corticoides inhalados, mucolíticos, oxigenoterapia domiciliaria), clasificación de gravedad GOLD (leve/moderada/grave/muy grave).
3. Datos espirométricos: fecha espirometría inicial y final, tipo de exploración (pre o post-broncodilatadora), FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEV₆, FEV₁/FEV₆, FEF_{50%}, FEF_{25-75%}, VCIN, MTT, FIV₁.
4. Datos evolutivos: número de ingresos hospitalarios por exacerbación EPOC, fecha primer y último ingreso, duración estancia primer ingreso, peso GRD-AP primer ingreso, número de ingresos por neumonía, fecha ingresos por neumonía, diagnóstico neoplasia pulmonar (no/sí:tipo), fecha diagnóstico neoplasia, muerte (no/sí), fecha de fallecimiento.

E. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevó a cabo mediante el programa “*Statistical Package for the Social Sciences*” versión 13.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, Estados Unidos). Los datos cualitativos se presentan como porcentaje y los cuantitativos como media y desviación estándar, una vez comprobado su ajuste a la distribución normal mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov.

Para la comparación de variables cualitativas se utilizó la prueba de la t-Student y el análisis de varianza con comparación múltiple de medias por la prueba de Bonferroni. Las variables cualitativas han sido comparadas mediante la prueba de la chi-cuadrado.

La relación entre variables se determinó utilizando el análisis de correlación de Pearson y mediante modelos multivariantes de regresión lineal múltiple y regresión logística múltiple, en los que fueron introducidas las variables que resultaron significativas en los análisis uni- o bivariantes.

Para la evaluación pronóstica se empleó el análisis de supervivencia mediante tablas de supervivencia, curvas de Kaplan-Meier y el análisis de regresión de Cox. En este último caso, los modelos de supervivencia siempre fueron ajustados para edad, género, intensidad del tabaquismo, índice de superficie corporal, comorbilidad (índice de Charlson) y tratamiento habitual, además de las variables espirométricas evaluadas (196).

Para todos los análisis realizados, se consideró significación estadística una p menor de 0,05.

IV. RESULTADOS

A. CARACTERÍSTICAS GENERALES

En la Figura 15, se presenta un diagrama de flujo que resume el proceso de selección de los pacientes del estudio. A partir de un total de 10.768 sujetos mayores de 40 años con una espirometría realizada entre los años 2004 y 2008, se retiraron 2.860 sujetos (26%) por no cumplir la totalidad de criterios de aceptabilidad o reproducibilidad establecidos. A su vez, también fueron excluidos del estudio 538 sujetos en los que la duración de la espirometría fue considerada aceptable por sus características, aunque sin alcanzar los seis segundos de duración.

De los 7.370 sujetos con espirometrías de alta calidad que disponían de un registro del FEV₆, se retiraron 1.540 por carecer de prueba post-broncodilatadora. Continuando con este proceso, se seleccionaron 2.948 sujetos con un cociente FEV₁/FVC post-broncodilatador menor de 0,7.

El proceso de selección de la muestra continuó con la exclusión de 325 sujetos con una alteración obstructiva que carecían de un diagnóstico de EPOC en sus registros clínicos. Por último, fueron retirados nueve pacientes por evidencia de registros incompletos o errores de filiación que impedían su identificación inequívoca en las dos bases de datos utilizadas para el estudio.

Una vez completado este proceso, se obtuvo una muestra final de 2.614 enfermos con un cociente FEV₁/FVC post-broncodilatador < 0,7 y un diagnóstico clínico de EPOC.

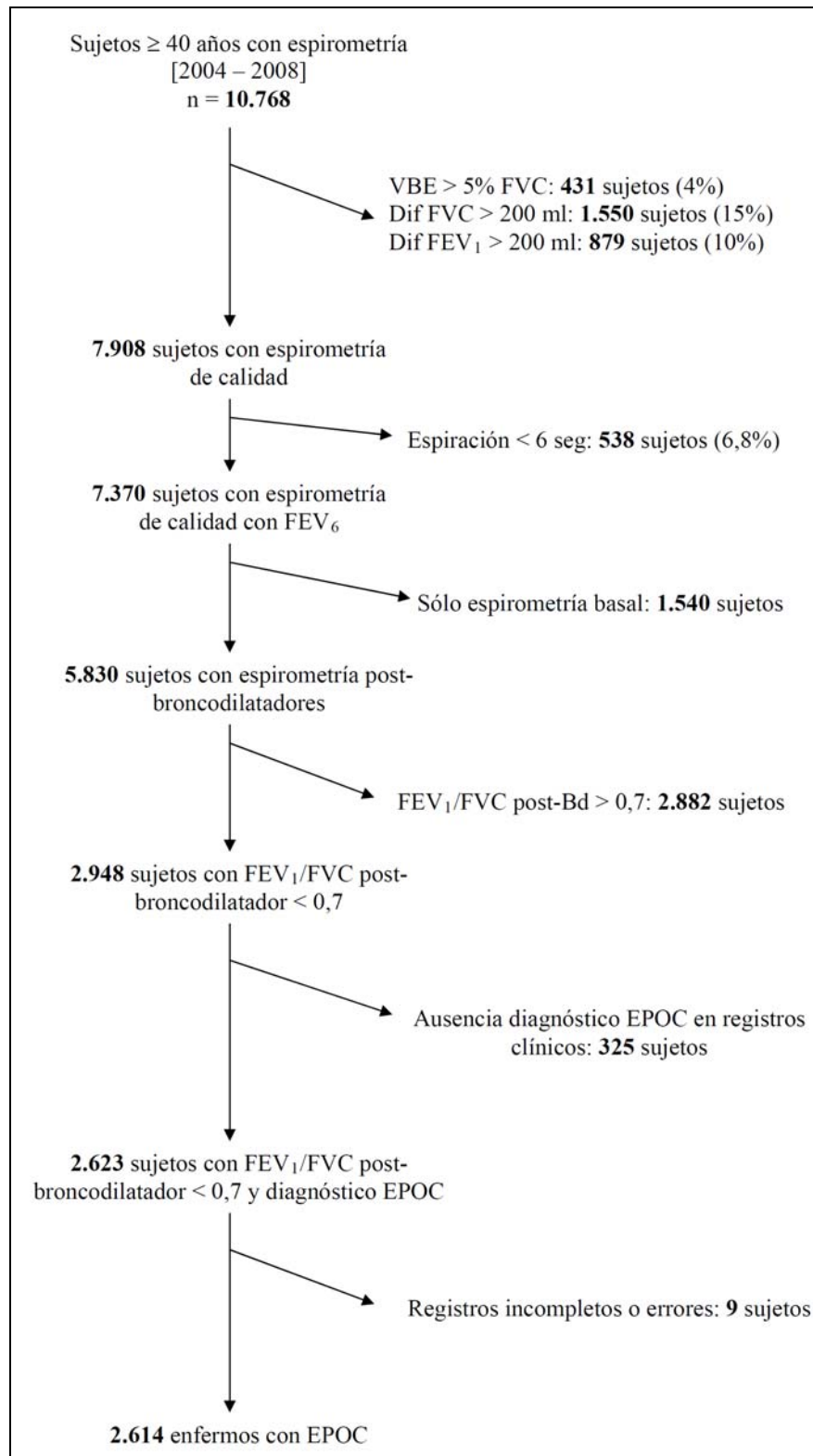


Figura 15. Diagrama de flujo para la selección de los pacientes con EPOC incluidos en el estudio.

Abreviaturas: VBE: Volúmen de extrapolación retrógrado; Dif FVC: Diferencias en la capacidad vital forzada; Dif FEV₁ Diferencias en el flujo espiratorio en el primer segundo.

En las tablas 13-18 se resumen las principales características de la muestra de pacientes con EPOC incluidos en el estudio. Son predominantemente varones (71%), con una edad media de 64 ± 12 años. En su mayoría, tenían historia de exposición al tabaco, continuando un 35,6% de ellos como fumadores activos.

Presentan un amplio espectro de comorbilidades, destacando por su frecuencia la enfermedad vascular periférica y diabetes mellitus. El tratamiento broncodilatador más empleado fueron los agonistas β_2 -adrenérgicos (61,2%), seguidos por los anticolinérgicos de acción prolongada (48,4%). Más de la mitad de los pacientes seleccionados (61,6%) utilizaban corticosteroides inhalados.

En el momento de su entrada en el estudio, el FEV₁ post-broncodilatador medio de los pacientes resultó del 59 ± 18 % del predicho con una acusada disminución de los flujos mesoespiratorios (37 ± 17 % pred.) e instantáneos (FEF_{50%} post-broncodilatador: 34 ± 16 % pred.) (Tabla 14). A su vez, en el 18,9% de los pacientes se identificó la existencia de reversibilidad bronquial (Tabla 15).

Tabla 13. Características generales de los pacientes incluidos en el estudio*

<i>Variable</i>	<i>Media ± desviación estándar o número (porcentaje)</i>
Género	
Hombres (%)	1854 (70,9 %)
Mujeres (%)	760 (29,1 %)
Edad, años	64 ± 12
Talla, m	1.62 ± 0.09
Peso, Kg	76 ± 16
BMI, Kg/m ²	28.8 ± 5.6
Hábito tabáquico	
Fumadores activos (%)	851 (35,6 %)
Ex-fumadores (%)	1064 (44,5 %)
No fumadores (%)	474 (19,8 %)
Paquetes x año	48 ± 27
Comorbilidad	
Bronquiectasias	138 (5,3 %)
Cardiopatía isquémica	173 (6,6 %)
Insuficiencia cardiaca	175 (6,7 %)
Enf. vascular periférica	549 (21,0 %)
Enf. cerebrovascular	104 (4,0 %)
Demencia	14 (0,5 %)
Conectivopatía	84 (3,2 %)
Úlcus péptico	225 (8,6 %)
Hepatopatía	116 (4,5 %)
Diabetes	398 (15,3 %)
Enfermedad renal	73 (2,8 %)
Tumor sólido	255 (9,8 %)
Leucemia, linfoma	19 (0,7 %)
SIDA	12 (0,5 %)
SAHS	202 (7,7 %)
Cor pulmonale	34 (1,3 %)
Índice de Charlson	3.9 ± 2.1
Tratamiento	
SABA	1145 (43,8 %)
LABA	1610 (61,6 %)
SAMA	211 (8,1 %)
LAMA	1264 (48,4 %)
Teofilinas	117 (4,5 %)
Corticoides inhalados	1596 (61,1 %)
NAC	153 (5,9 %)
Oxigenoterapia domiciliaria	273 (10,4 %)

*Abreviaturas: BMI=índice de masa corporal; SIDA=síndrome de inmunodeficiencia adquirida; SAHS=síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño; SABA=agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta; LABA= agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada; SAMA=anticolinérgicos de acción corta; LAMA=anticolinérgicos de acción prolongada; NAC=N-acetilcisteína.

Tabla 14. Principales variables espirométricas basales y post-broncodilatador de los pacientes*

<i>Variable</i>	<i>Media ± desviación estándar</i>
FVC, l	2,73 ± 0,96
FVC, % pred.	69 ± 17
FEV ₁ , l	1,60 ± 0,66
FEV ₁ , % pred.	54 ± 17
FEV ₁ /FVC, %	58,1 ± 9,2
FEV ₆ , l	2,61 ± 0,91
FEV ₆ , % pred.	75 ± 18
FEV ₁ /FEV ₆ , %	61,3 ± 8,6
FEV ₁ /FEV ₆ , % pred.	78 ± 11
FEF _{50%} , l/s	0,98 ± 0,55
FEF _{50%} , % pred.	28 ± 14
FEF _{25-75%} , l/s	0,74 ± 0,41
FEF _{25-75%} , % pred.	31 ± 15
FVC post-Bd, l	2,79 ± 0,99
FVC post-Bd, % pred.	72 ± 18
FEV ₁ post-Bd, l	1,71 ± 0,70
FEV ₁ post-Bd, % pred.	59 ± 18
FEV ₁ /FVC post-Bd, %	60,9 ± 9,5
FEV ₁ /FVC post-Bd, % pred.	83 ± 13
FEV ₆ post-Bd, l	2,70 ± 0,94
FEV ₆ post-Bd, % pred.	79 ± 18
FEV ₁ /FEV ₆ post-Bd, %	63,8 ± 8,8
FEV ₁ /FEV ₆ post-Bd, % pred.	81 ± 11
FEF _{50%} post-Bd, l/s	1,15 ± 0,63
FEF _{50%} post-Bd, % pred.	34 ± 16
FEF _{25-75%} post-Bd, l/s	0,85 ± 0,47
FEF _{25-75%} post-Bd, % pred.	37 ± 17

* Abreviaturas: FVC=capacidad vital forzada; FEV₁=volumen espiratorio forzado en un segundo; FEV₆=volumen espiratorio forzado en seis segundos; FEF_{50%}=flujo espiratorio forzado al 50% de la FVC; FEF_{25-75%}=flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la FVC; Bd=broncodilatador.

Tabla 15. Respuesta a la prueba de broncodilatadores en los pacientes del estudio*

<i>Variable</i>	<i>Media ± desviación estándar</i>
Cambio FVC, l	0,16 ± 0,24
Cambio FVC, % previo	6,7 ± 10,2
Cambio FEV ₁ , l	0,13 ± 0,16
Cambio FEV ₁ , % previo	9,2 ± 11,2
Cambio FEV ₆ , l	0,15 ± 0,21
Cambio FEV ₆ , % previo	6,9 ± 9,5
Reversibilidad bronquial, n (%)	494 (18,9 %)

* Abreviaturas: FVC=capacidad vital forzada; FEV₁=volumen espiratorio forzado en un segundo; FEV₆=volumen espiratorio forzado en seis segundos

Según los criterios de la clasificación GOLD, los pacientes del estudio muestran un amplio espectro de gravedad de la enfermedad, resultando leve en el 13,1%, moderada en el 54,8%, grave en el 26,4% y muy grave en el 5,7% (Tabla 16). La tabla 17 proporciona un reflejo de la adecuación del tratamiento a los diferentes niveles de gravedad, mostrando el porcentaje de pacientes que realizan tratamiento con los diversos tipos de fármacos según la gravedad de la enfermedad. En la misma, se aprecia un incremento significativo de la medicación utilizada en relación con la mayor gravedad.

Tabla 16. Distribución de los pacientes con EPOC según los niveles de gravedad de la clasificación GOLD

<i>Estadio</i>	<i>N (%)</i>
Leve	343 (13,1 %)
Moderada	1433 (54,8 %)
Grave	690 (26,4 %)
Muy grave	148 (5,7 %)

Tabla 17. Distribución del porcentaje de pacientes que realizan tratamiento con diversos tipos de fármacos en función de la gravedad de la EPOC, según la clasificación GOLD*

	<i>Leve</i>	<i>Moderada</i>	<i>Grave</i>	<i>Muy grave</i>	<i>p</i>
SABA	38,2%	42,4%	48,3%	53,1	0,001
LABA	38,8%	57,2%	79,7%	76,9	<0,001
SAMA	3,8%	6,3%	12,8%	13,6	<0,001
LAMA	21,9%	44,0%	66,9%	68,7	<0,001
Teofilinas	0,6%	2,0%	7,7%	23,1	<0,001
Corticoides inhalados	41,4%	56,2%	78,1%	78,2	<0,001
NAC	4,7%	4,8%	8,3%	7,5	0,008

*Abreviaturas: SABA=agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta; LABA= agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada; SAMA=anticolinérgicos de acción corta; LAMA=anticolinérgicos de acción prolongada; NAC=N-acetilcisteína.

Con respecto a las dos principales variables del estudio, en la tabla 19 también se presentan los valores medios pre- y post-broncodilatador del FEV₆ y del cociente FEV₁/FEV₆.

En la figura 16 se muestra la distribución del cociente FEV₁/FEV₆ post-broncodilatador en los pacientes con EPOC incluidos en el estudio. Según estos datos, le corresponde una mediana de 66,4%, un percentil 25 de 58,5% y un percentil 75 de 70,9% (Figura 17).

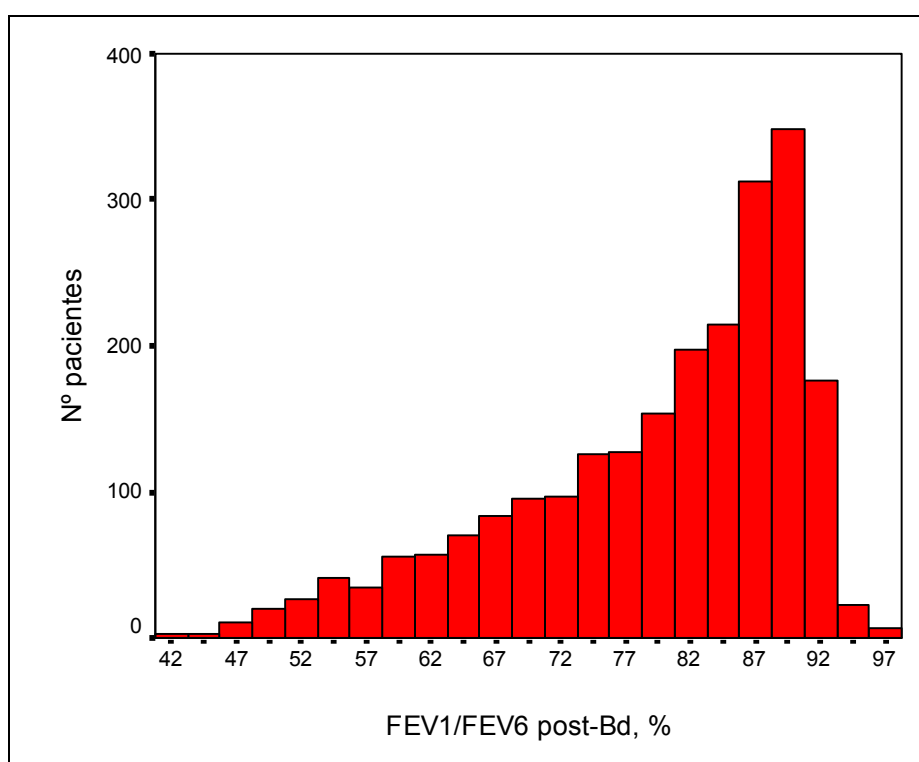


Figura 16. Histograma de distribución del cociente FEV₁/FEV₆ post-broncodilatador en los pacientes con EPOC incluidos en el estudio

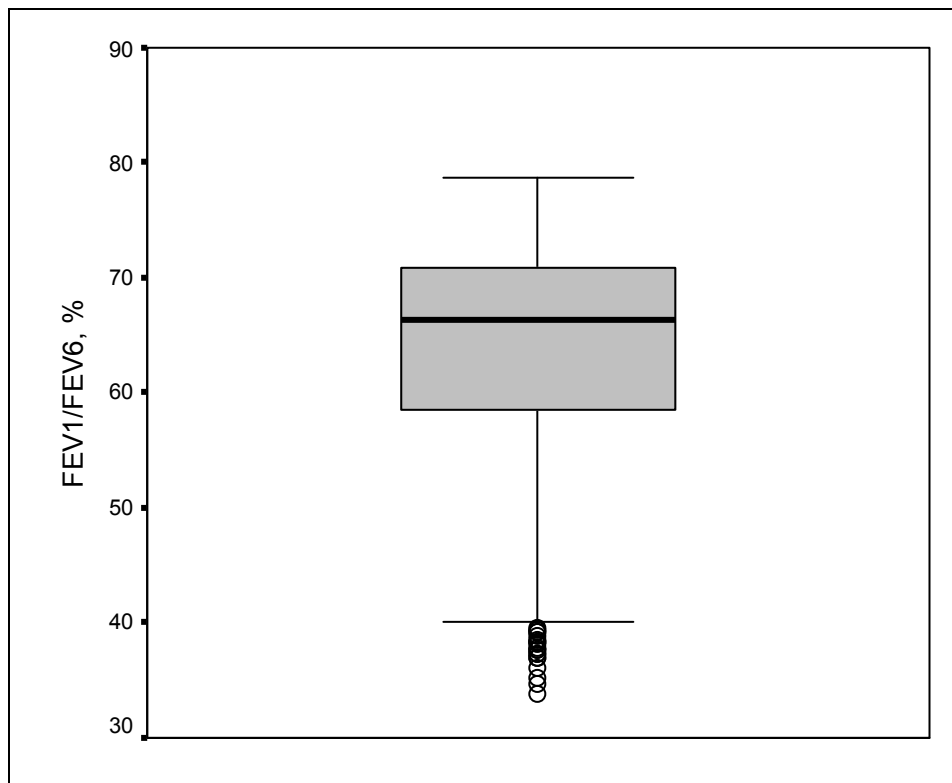


Figura 17. Distribución del cociente FEV_1/FEV_6 post-broncodilatador en los sujetos del estudio. La línea horizontal corresponde a la mediana, los extremos de la caja a los percentiles 25 y 75, los extremos de las barras verticales a los percentiles 5 y 95 y los círculos a los valores extremos

B. COMPARACIÓN Y CONCORDANCIA CON CLASIFICACIÓN DE GRAVEDAD GOLD

Tanto el FEV₆ como el cociente FEV₁/FEV₆ post-broncodilatador mostraron un comportamiento diferenciado en función de la gravedad de la EPOC (Tabla 19). Ambos parámetros resultaron ser significativamente menores en los enfermos más graves (Figuras 18 y 19).

Tabla 19. Comparación del FEV₆ y del cociente FEV₁/FEV₆ post-broncodilatador en función de la gravedad de la EPOC*

	<i>Leve</i>	<i>Moderada</i>	<i>Grave</i>	<i>Muy grave</i>	<i>p</i>
FEV ₆ , l	3,67 ± 1,02	2,84 ± 0,79	2,10 ± 0,61	1,62 ± 0,41	<0,001
FEV ₆ , % pred	105 ± 1	82 ± 11	64 ± 11	49 ± 9	<0,001
FEV ₁ /FEV ₆ , %	70,4 ± 3,1	66,8 ± 5,8	57,6 ± 8,5	47,0 ± 8,0	<0,001
FEV ₁ /FEV ₆ , % pred.	88 ± 5	84 ± 7	73 ± 11	60 ± 10	<0,001

* Las diferencias post-hoc entre los distintos niveles de gravedad alcanzan una p<0,001 para todos los parámetros de la tabla

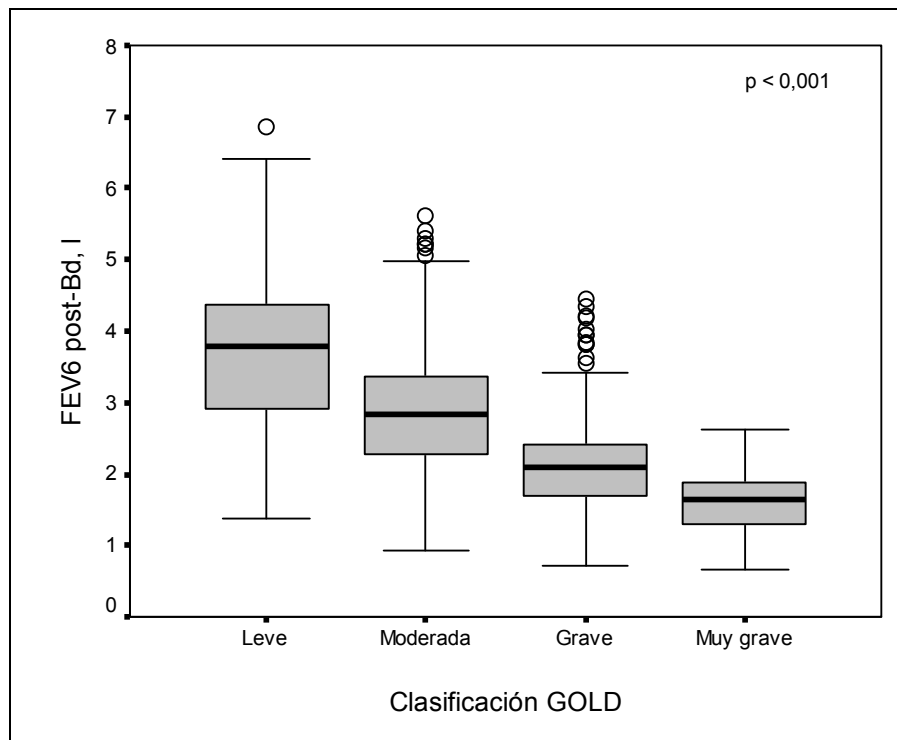


Figura 18. Distribución del FEV₆ post-broncodilatador en los diferentes niveles de gravedad de la EPOC

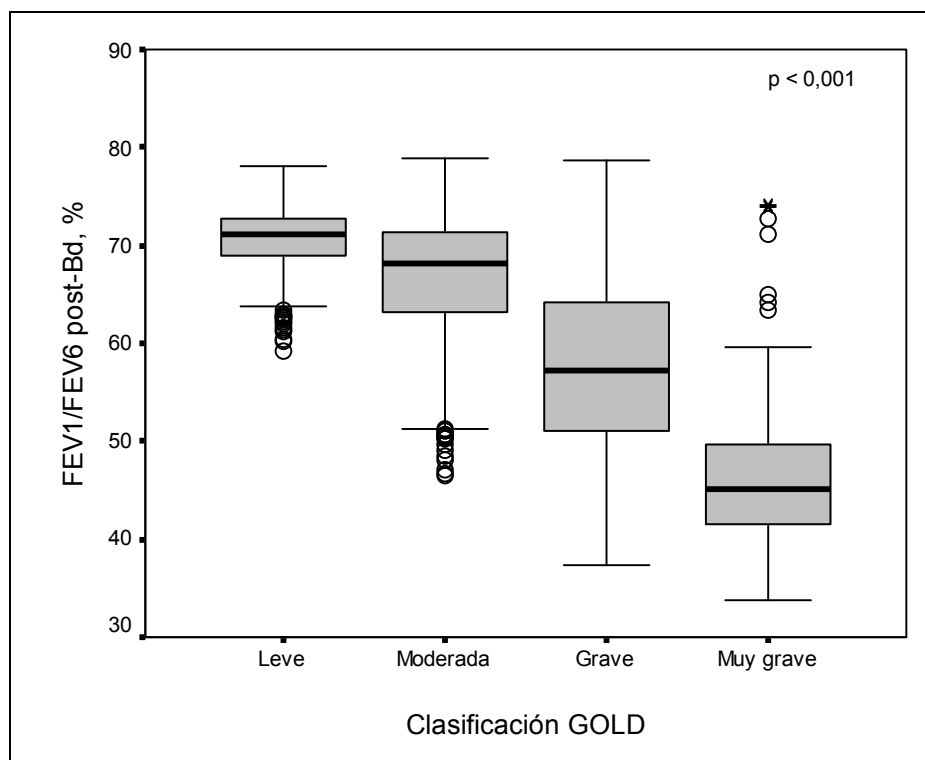


Figura 19. Distribución del cociente FEV₁/FEV₆ post-broncodilatador en los diferentes niveles de gravedad de la EPOC

No obstante, no se identificó una buena concordancia entre la gravedad de la EPOC, definida a partir del FEV₁ post-broncodilatador, y la establecida según la distribución por cuartiles del FEV₆ o del cociente FEV₁/FEV₆ postbroncodilatador. La tabla 20 muestra la baja concordancia obtenida al utilizar el FEV₆ post-broncodilatador como criterio de gravedad (coeficiente kappa: -0,071). De igual modo, la concordancia entre los niveles GOLD y los cuartiles del cociente FEV₁/FEV₆ post-broncodilatador también ha sido muy baja (coeficiente kappa: -0,077) (Tabla 21).

Tabla 20. Distribución de los pacientes con EPOC según niveles de gravedad GOLD y cuartiles del FEV₆ post-broncodilatador

	Leve	Moderada	Grave	Muy grave
Cuartil 1	0	74	377	118
Cuartil 2	0	404	163	4
Cuartil 3	8	518	46	0
Cuartil 4	296	266	7	0

Tabla 21. Distribución de los pacientes con EPOC según niveles de gravedad GOLD y cuartiles del cociente FEV₁/FEV₆ post-broncodilatador

	Leve	Moderada	Grave	Muy grave
Cuartil 1	0	132	325	113
Cuartil 2	30	374	163	5
Cuartil 3	116	393	62	0
Cuartil 4	158	363	43	4

C. INGRESOS HOSPITALARIOS POR EXACERBACIÓN DE EPOC

Se dispuso de datos de seguimiento clínico en los registros clínico-asistenciales electrónicos de los 2.614 pacientes con EPOC incluidos en el estudio durante un periodo de 51 ± 14 meses (intervalo de confianza al 95% para la media: 50-52 meses). A lo largo de este periodo de seguimiento, se analiza el riesgo de presentar un ingreso hospitalario por exacerbación de EPOC, los factores relacionados con la tasa anual de ingresos por exacerbación, el tiempo hasta el primer ingreso y sus características.

1. Riesgo de ingreso hospitalario

A lo largo del periodo de seguimiento, 809 enfermos (30,9%) sufrieron algún ingreso hospitalario por agudización de la EPOC. En la tabla 22 se resumen las principales características de estos episodios.

Tabla 22. Características de los ingresos hospitalarios durante el periodo de seguimiento*

<i>Variable</i>	<i>Media \pm desviación estándar</i>
Número de ingresos	$0,79 \pm 1,8$
Tasa ingresos/año	$0,28 \pm 1,36$
Estancia primer ingreso, días	8 ± 7
Peso AP primer ingreso	$2,20 \pm 2,02$

* Abreviaturas: Peso AP=peso “*all patient*” atribuido por la suma de todos sus grupos relacionados con el diagnóstico.

La comparación de los pacientes que sufrieron algún ingreso hospitalario por exacerbación de EPOC frente a los que no lo padecieron, muestra que estos eran más frecuentes en varones, de mayor edad, con una historia de consumo de tabaco más acentuada y más comorbilidad (Tabla 23). Además, los enfermos que ingresaron tenían valores menores de todos los parámetros espirométricos analizados, tanto pre- como post-broncodilatador. Llama la atención que no se detectan diferencias significativas en la reversibilidad entre ambos grupos, mientras que como es obvio los ingresos hospitalarios por agudización de EPOC sucedían con más frecuencia en los pacientes más graves (Tabla 23).

Tabla 23. Comparación pacientes que ingresaron frente a los que no sufrieron ingresos por agudizaciones*

	<i>Pacientes sin ingresos (n=1805)</i>	<i>Pacientes con ingresos (n=809)</i>	<i>p</i>
Género			<0,001
Hombres, %	63,9	36,1	
Mujeres, %	81,6	18,4	
Edad, años	62 ± 12	66 ± 11	< 0,001
BMI, Kg/m ²	28,8 ± 5,6	28,6 ± 5,8	0,434
Hábito tabáquico			<0,001
Fumador activo, %	69,8	30,2	
Ex-fumador, %	60,2	39,8	
No fumador, %	82,3	17,7	
Paquetes x año	44 ± 26	54 ± 27	< 0,001
Índice de Charlson	3,7 ± 2,1	4,5 ± 2,1	< 0,001
FEV ₁ post-Bd, l	1,81 ± 0,72	1,49 ± 0,61	< 0,001
FEV ₁ post-Bd, % pred.	63 ± 18	51 ± 17	< 0,001
FVC post-Bd, l	2,88 ± 1,03	2,60 ± 0,89	< 0,001
FVC post-Bd, % pred.	75 ± 18	67 ± 16	< 0,001
FEV ₁ /FVC post-Bd, %	62,6 ± 8,4	56,9 ± 10,7	< 0,001
FEV ₁ /FVC post-Bd, % pred.	85 ± 12	78 ± 15	< 0,001
FEV ₆ post-Bd, l	2,81 ± 0,97	2,46 ± 0,83	< 0,001
FEV ₆ post-Bd, % pred.	81 ± 18	74 ± 17	< 0,001
FEV ₁ /FEV ₆ post-Bd, %	65,4 ± 7,9	60,6 ± 9,8	< 0,001
FEV ₁ /FEV ₆ post-Bd, % pred.	82 ± 10	77 ± 12	< 0,001
FEF _{50%} post-Bd, l/s	1,25 ± 0,65	0,90 ± 0,53	< 0,001
FEF _{50%} post-Bd, % pred.	36 ± 15	27 ± 14	< 0,001
FEF _{25-75%} post-Bd, l/s	0,93 ± 0,49	0,67 ± 0,39	< 0,001
FEF _{25-75%} post-Bd, % pred.	40 ± 17	30 ± 15	< 0,001
VC IN post-Bd, l	2,41 ± 0,88	2,24 ± 0,81	< 0,001
VC IN post-Bd, % pred.	68 ± 22	63 ± 19	< 0,001
MTT post-Bd, s	1,39 ± 0,54	1,68 ± 0,58	< 0,001
FIV ₁ post-Bd, l	2,16 ± 0,80	2,01 ± 0,69	< 0,001
Cambio FVC, l	0,15 ± 0,25	0,16 ± 0,22	0,867
Cambio FVC, % previo	6,6 ± 10,5	6,9 ± 9,8	0,650
Cambio FEV ₁ , l	0,13 ± 0,17	0,12 ± 0,13	0,041
Cambio FEV ₁ , % previo	9,1 ± 11,3	9,5 ± 11,0	0,474
Cambio FEV ₆ , l	0,16 ± 0,22	0,15 ± 0,20	0,667
Cambio FEV ₆ , % previo	6,8 ± 9,7	7,0 ± 9,2	0,773
Prueba de broncodilatadores			0,140
Positiva, %	66,4	33,6	
Negativa, %	63,5	36,5	
Clasificación GOLD			<0,001
Leve, %	86,9	13,1	
Moderada, %	74,7	25,3	
Grave, %	52,8	47,2	
Muy grave, %	49,3	50,7	

* Comparación de medias por la prueba de la t-Student y de porcentajes por la prueba de la chi-cuadrado. Abreviaturas: Bd=broncodilatador; FVC=capacidad vital forzada; FEV₁=volumen espiratorio forzado en un segundo; FEV₆=volumen espiratorio forzado en seis segundos; FEF_{50%}=flujo espiratorio forzado al 50% de la FVC; FEF_{25-75%}=flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la FVC; VC IN=capacidad vital inspiratoria; MTT=tiempo de tránsito medio; FIV₁=volumen inspiratorio forzado en un segundo.

Todas las variables que en el análisis univariante mostraron una diferencia significativa entre los enfermos con ingresos hospitalarios y los que no los sufrieron fueron introducidas en un modelo de regresión logística múltiple. En la tabla 24 se resumen las variables seleccionadas por el modelo con mayor capacidad de identificación de ingreso hospitalario ($r^2=0,202$, $p<0,001$). Además de índice de comorbilidad de Charlson, el FEV₁ post-broncodilatador y el cociente FEV₁/FVC post-broncodilatador, el cociente FEV₁/FEV₆ post-broncodilatador se retiene como variable independiente con capacidad de predicción. También se muestran las *hazard ratio* de dichas variables, ajustadas para el sexo, edad, índice de masa corporal, hábito tabáquico, comorbilidad y tratamiento.

Tabla 24. Estimación del riesgo de ingreso por agudización de EPOC*

	<i>B</i>	<i>Error típico</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>	<i>Hazard ratio ajustada[†] (IC 95%)</i>
Constante	0,829	0,413	4,037	0,045	-
Índice de Charlson	0,114	0,031	13,478	0,000	1,120 (1,054-1,190)
FEV ₁ /FVC post-Bd, %	-0,147	0,024	36,952	0,000	0,863 (0,823-0,905)
FEV ₁ post-Bd, % pred.	-0,024	0,005	23,398	0,000	0,977 (0,967-0,986)
FEV ₁ /FEV ₆ post-Bd, % pred.	0,103	0,020	25,969	0,000	1,109 (1,066-1,154)

*Abreviaturas: FEV₁=volumen espiratorio forzado en un segundo; FVC=capacidad vital forzada; FEV₆=volumen espiratorio forzado en seis segundos.

[†]Ajustada por sexo, edad, BMI, intensidad del hábito tabáquico (paquetes x año), comorbilidad y tratamiento (fármacos utilizados, SI/NO)

2. Factores relacionados con la tasa anual de ingresos por agudización EPOC

La tasa anual de ingresos hospitalarios por exacerbación de EPOC fue mayor en hombres que en mujeres ($0,36 \pm 1,60$ vs. $0,08 \pm 0,25$, $p < 0,001$). También mostró una dependencia del hábito tabáquico, siendo $0,22 \pm 0,78$ en los fumadores activos, $0,45 \pm 1,95$ en los ex-fumadores y $0,08 \pm 0,24$ en los no fumadores ($p < 0,001$). De igual modo, varió según la gravedad de la enfermedad. Los pacientes con EPOC leve tenían una tasa anual de ingresos de $0,07 \pm 0,27$, los moderados de $0,17 \pm 0,59$, los graves de $0,55 \pm 2,44$ y los muy graves de $0,62 \pm 0,99$ ($p < 0,001$). La reversibilidad bronquial tampoco parecía influir sobre el número de ingresos hospitalarios, con una tasa similar entre los enfermos con respuesta positiva a la prueba de broncodilatadores frente a los que tenían una respuesta negativa ($0,28 \pm 0,85$ vs. $0,36 \pm 1,88$; $p = 0,313$).

A su vez, la tasa anual de ingresos hospitalarios mostró una relación directamente proporcional con la edad, intensidad del tabaquismo evaluada mediante el índice de paquetes x año y la comorbilidad, estimada a través del índice de Charlson (Tabla 25). Por el contrario, se identificó una relación inversamente proporcional entre la tasa anual de ingresos y el índice de masa corporal así como la totalidad de variables espirométricas analizadas (Tabla 25). Con respecto a estas últimas, los coeficientes de correlación más elevados se obtuvieron para el FEV₁ post-broncodilatador (Figura 20), el cociente FEV₁/FVC post-broncodilatador (Figura 21) y el cociente FEV₁/FEV₆ post-broncodilatador (Figura 22).

Tabla 25. Relación de la tasa anual de ingresos por agudizaciones de EPOC y las principales características antropométricas y funcionales de los enfermos*

	<i>r</i>	<i>p</i>
Edad, años	0,104	<0,001
BMI inicio, Kg/m ²	-0,051	0,010
Paquetes x año	0,098	<0,001
Indice de Charlson	0,113	<0,001
FEV ₁ post-Bd, l	-0,109	<0,001
FEV ₁ post-Bd, % pred.	-0,146	<0,001
FVC post-Bd, l	-0,066	0,001
FVC post-Bd, % pred.	-0,111	<0,001
FEV ₁ /FVC post-Bd, %	-0,146	<0,001
FEV ₁ /FVC post-Bd, % pred.	-0,127	<0,001
FEV ₆ post-Bd, l	-0,084	<0,001
FEV ₆ post-Bd, % pred.	-0,098	<0,001
FEV ₁ /FEV ₆ post-Bd, %	-0,143	<0,001
FEV ₁ /FEV ₆ post-Bd, % pred.	-0,123	<0,001
FEF _{50%} post-Bd, l/s	-0,124	<0,001
FEF _{50%} post-Bd, % pred.	-0,132	<0,001
FEF _{25-75%} post-Bd, l/s	-0,119	<0,001
FEF _{25-75%} post-Bd, % pred.	-0,119	<0,001
Cambio FEV ₁ , l	-0,035	0,165
Cambio FEV ₁ , % previo	-0,006	0,806
Cambio FVC, l	-0,004	0,873
Cambio FVC, % previo	0,001	0,971
Cambio FEV ₆ , l	-0,010	0,709
Cambio FEV ₆ , % previo	0,001	0,981

*Abreviaturas: ver tablas 1-4; r=coeficiente de correlacion de Pearson.

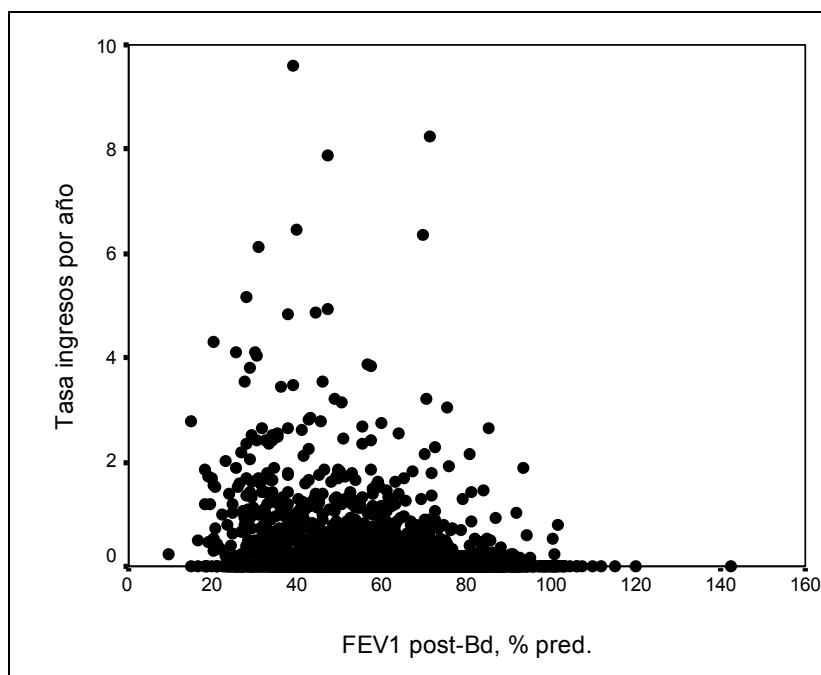


Figura 20. Relación entre el FEV₁ post-Bd (% pred.) y la tasa anual de ingresos por exacerbación de EPOC ($r=-0,146$, $p<0,001$)

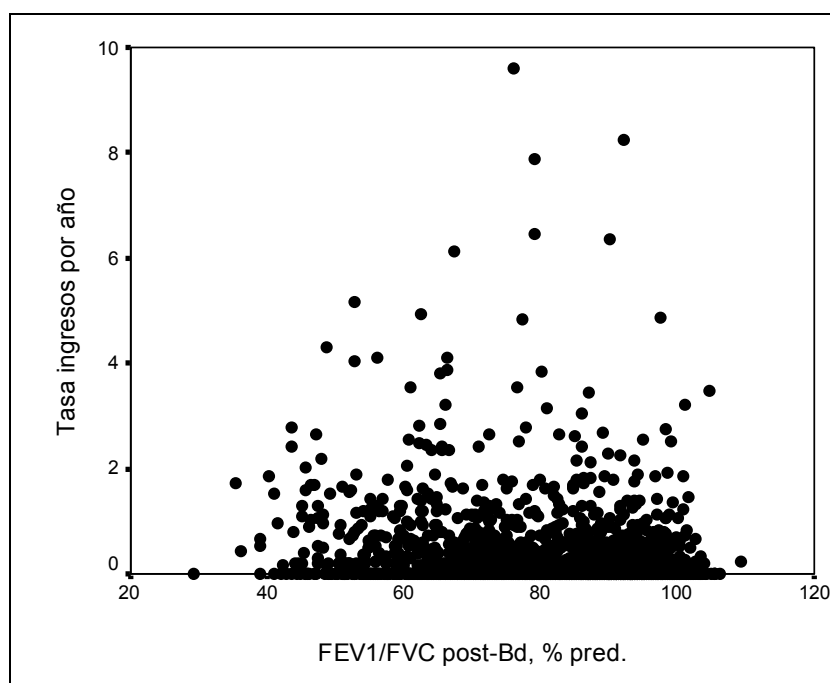


Figura 21. Relación entre el cociente FEV₁/FVC post-Bd (% pred.) y la tasa anual de ingresos por exacerbación de EPOC ($r=-0,127$, $p<0,001$)

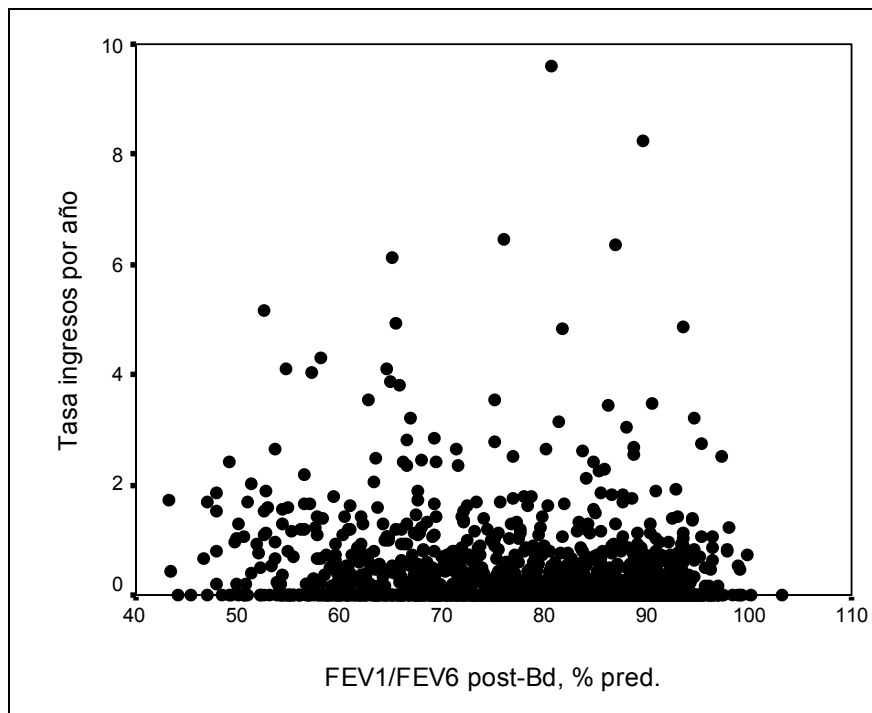


Figura 22. Relación entre el cociente FEV_1/FEV_6 post-Bd (% pred.) y la tasa anual de ingresos por exacerbación de EPOC ($r=-0,123$, $p<0,001$)

A su vez, la distribución de los pacientes con EPOC según los cuartiles del FEV_6 post-broncodilatador (Figura 23) o del cociente FEV_1/FEV_6 post-broncodilatador (Figura 24) también permitió diferenciar grupos con distintas tasas anuales de ingresos hospitalarios por exacerbación.

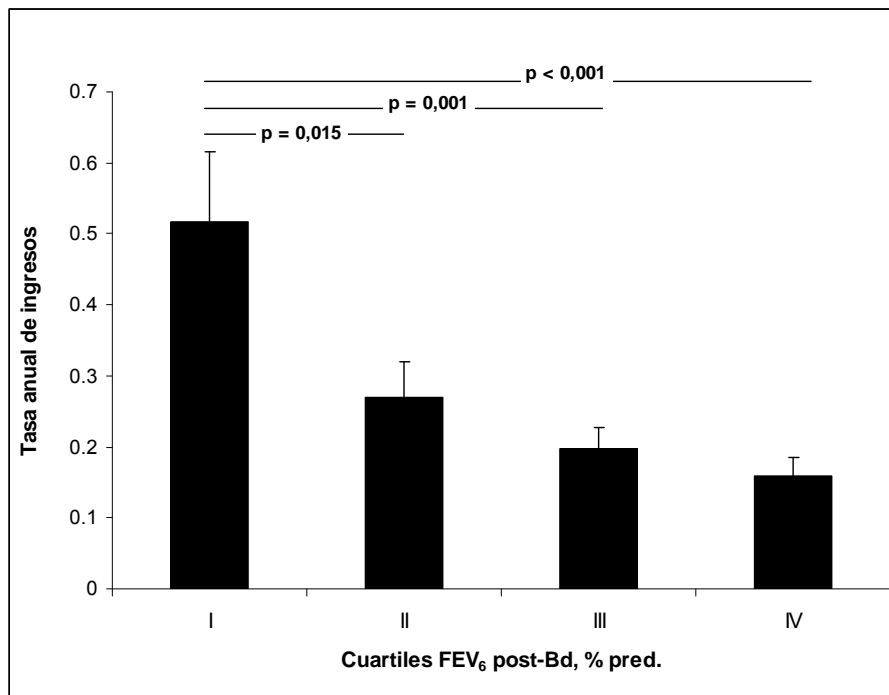


Figura 23. Comparación de la tasa anual de ingresos por exacerbación de EPOC en función de los cuartiles del FEV₆ post-Bd, % pred.

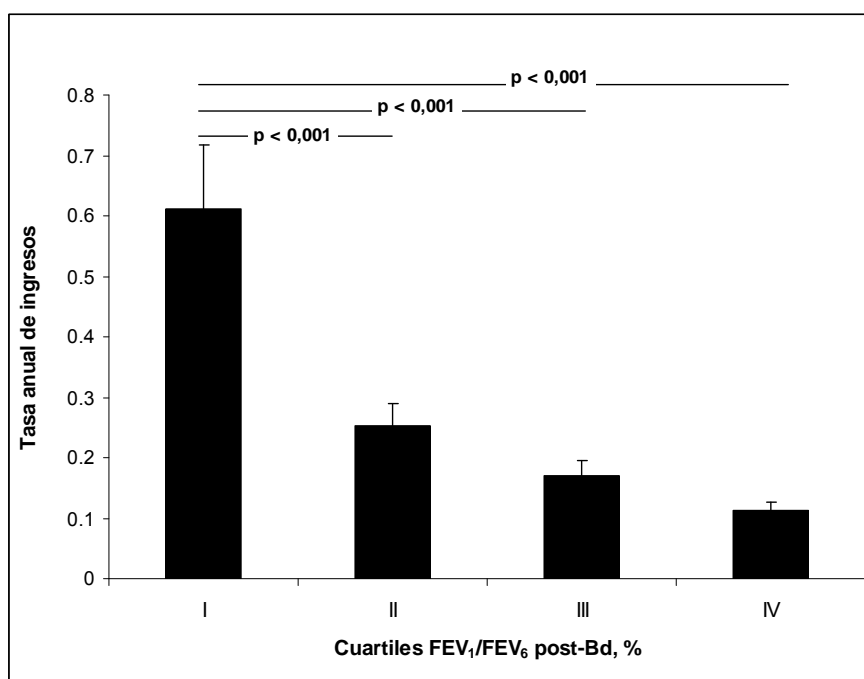


Figura 24. Comparación de la tasa anual de ingresos por exacerbación de EPOC en función de los cuartiles del cociente FEV₁/FEV₆ post-Bd, %

De todas las variables significativas en el análisis de comparación o de correlación, el modelo de regresión múltiple escalonada retuvo como variables independientes relacionadas con la tasa anual de ingresos hospitalarios por exacerbación de EPOC a aquellas que se muestran en la tabla 26. El FEV₁ post-broncodilatador así como los cocientes FEV₁/FVC post-broncodilatador y FEV₁/FEV₆ post-broncodilatador presentaban una relación independiente con el número anual de ingresos. De igual modo, éste fue mayor en los pacientes con un índice de Charlson más elevado, con mayor consumo de paquetes x año y en aquellos que estaban siendo tratados con oxigenoterapia domiciliaria, N-acetilcisteína o agonistas β₂-adrenérgicos de corta duración ($r^2=0,164$, $p<0,001$).

Tabla 26. Modelo de regresión lineal múltiple para identificar factores independientes relacionados con la tasa anual de ingresos por exacerbaciones de EPOC*

	<i>Coefficientes no estandarizados</i>		<i>Coefficientes estandarizados</i>	<i>Cambio r^2</i>	<i>p</i>
	B	Error típico	Beta		
FEV ₁ post-Bd, % pred.	-0,005746	0,002	-0,099	0,093	0,009
Índice de Charlson	0,09368	0,015	0,177	0,031	<0,001
Oxigenoterapia domiciliaria	0,458	0,098	0,125	0,017	<0,001
FEV ₁ /FVC post-Bd, % pred.	-0,03037	0,009	-0,386	0,010	0,001
Paquetes x año	0,002461	0,001	0,063	0,004	0,016
NAC	0,243	0,115	0,053	0,003	0,035
FEV ₁ /FEV ₆ post-Bd, % pred.	0,02411	0,011	0,260	0,003	0,026
SABA	0,114	0,054	0,054	0,003	0,034
Constante	0,734	0,234			0,002

* Abreviaturas: FEV₁=volumen espiratorio forzado en un segundo; Bd=broncodilatador; FVC=capacidad vital forzada; NAC=N-acetilcisteína; FEV₆=volumen espiratorio forzado en seis segundos; SABA=agonistas β₂-adrenérgicos de corta duración.

3. Tiempo hasta el primer ingreso

La tabla 27 muestra los resultados del análisis del tiempo libre hasta el primer ingreso hospitalario por exacerbación de EPOC, presentando las hazard ratio brutas para la estimación del riesgo del primer ingreso. La edad y un incremento del índice de paquetes x año o del índice de Charlson aumentan el riesgo de sufrir un ingreso hospitalario. Por el contrario, valores elevados del cociente FEV₁/FVC post-broncodilatador o del FEV₆ post-broncodilatador disminuyen el riesgo de ingreso hospitalario.

Tabla 27. Identificación de factores de riesgo para el desarrollo de un primer ingreso hospitalario por exacerbación de EPOC*

	<i>p</i>	<i>Hazard ratio bruta</i>	
		Media	IC 95%
Sexo (hombre vs. mujer)	<0,001	2,208	1,823 – 2,672
Edad, años	<0,001	1,027	1,021 – 1,034
Paquetes x año	<0,001	1,011	1,008 – 1,014
Índice de Charlson	<0,001	1,151	1,118 – 1,186
FEV ₁ /FVC post-Bd, % pred.	<0,001	0,972	0,968 – 0,977
GOLD (vs. leve)	<0,001		
Moderada	<0,001	2,110	1,531 – 2,909
Grave	<0,001	4,486	3,245 – 6,203
Muy grave	<0,001	4,561	3,070 – 6,775
FEV ₆ post-Bd, % pred.	<0,001	0,981	0,977 – 0,985
FEV ₁ /FEV ₆ post-Bd, % (vs. cuartil IV)	<0,001		
Cuartil I	<0,001	3,010	2,408 – 3,761
Cuartil II	<0,001	1,722	1,356 – 2,189
Cuartil III	0,140	1,213	0,939 – 1,568

*Abreviaturas: FEV₁=volumen espiratorio forzado en un segundo; FVC=capacidad vital forzada; GOLD=Global Obstructive Lung Diseases; FEV₆=volumen espiratorio forzado en seis segundos.

Los hombres con EPOC sufren antes una hospitalización por exacerbación de su enfermedad que las mujeres (Figura 25).

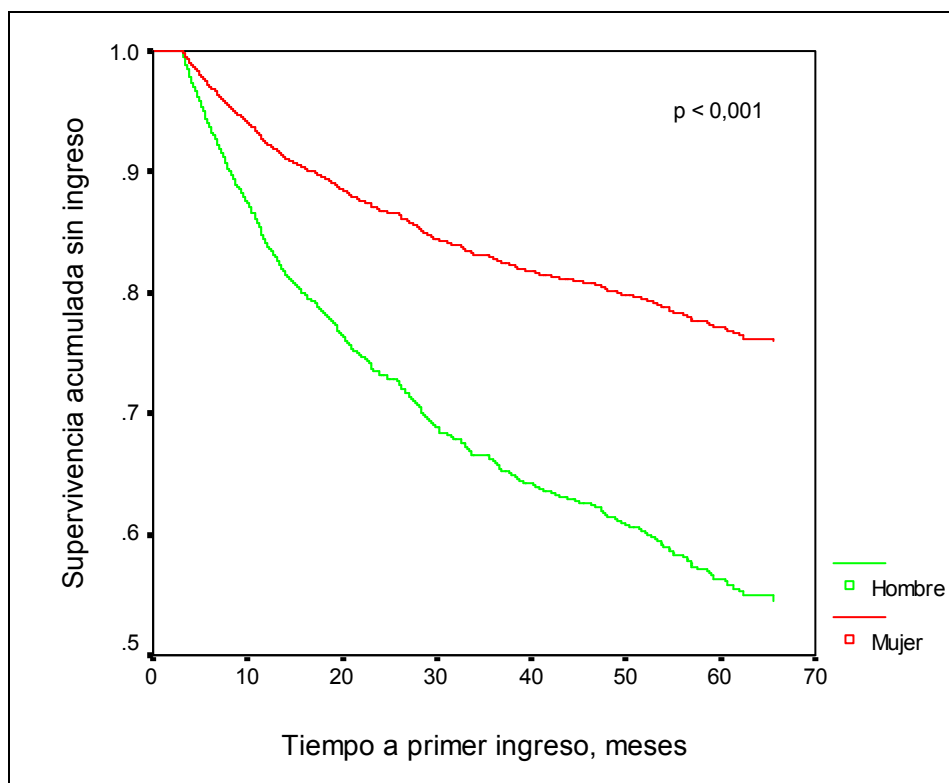


Figura 25. Comparación del tiempo libre hasta el primer ingreso en función del sexo de pacientes con EPOC

La distribución de los pacientes según la clasificación de gravedad GOLD también discrimina riesgo de ingreso hospitalario (Figura 26). Sin embargo, esta clasificación no permite establecer diferencias en el riesgo de hospitalización entre enfermos graves y muy graves.

Por el contrario, la clasificación de los enfermos según los cuartiles del cociente FEV_1/FEV_6 post-broncodilatador identifica patrones de riesgo entre las formas graves de la enfermedad (cuartiles I y II con respecto al IV) (Figura 27).

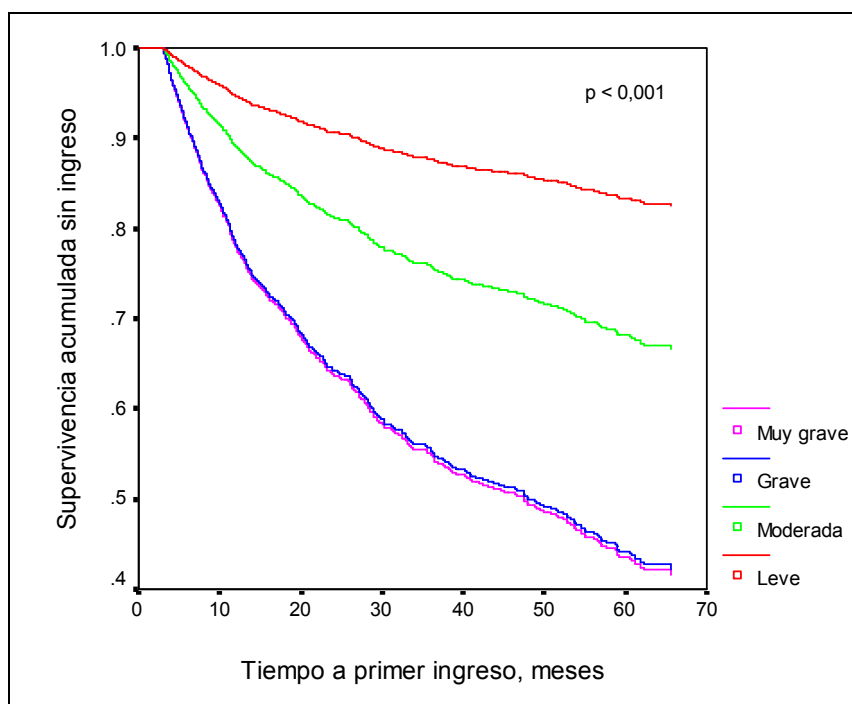


Figura 26. Comparación del tiempo libre hasta el primer ingreso en función del nivel de gravedad de la EPOC según la clasificación GOLD

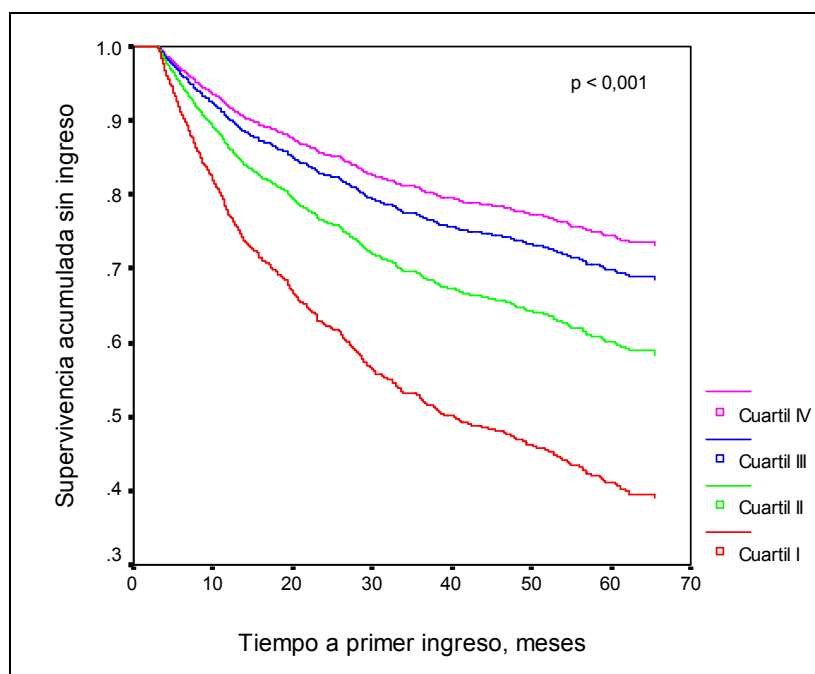


Figura 27. Comparación del tiempo libre hasta el primer ingreso en función de los cuartiles del cociente FEV₁/FEV₆ post-broncodilatador

Una vez ajustada la hazard ratio para los posibles elementos de confusión (sexo, edad, índice de masa corporal, paquetes x año, comorbilidad y tratamiento), el análisis de regresión de Cox mostró que el sexo, la edad, el índice de paquetes x año, el índice de Charlson y el FEV₆ post-broncodilatador guardaban relación con el riesgo de ingreso hospitalario (Tabla 28).

La figura 28 muestra las curvas de riesgo ajustadas en función del sexo. Con respecto al FEV₆ post-broncodilatador, su *hazard ratio* ajustada indica que por cada unidad que disminuye su porcentaje con respecto al teórico, aumenta un 1,2% el riesgo de ingreso hospitalario por exacerbación de EPOC.

Tabla 28. Identificación de factores de riesgo de tiempo libre hasta el primer ingreso hospitalario por exacerbación de EPOC*

	<i>p</i>	<i>Hazard ratio ajustada †</i>	
		Media	IC 95%
Sexo (hombre vs. mujer)	0,008	1,473	0,498-0,926
Edad, años	0,028	1,013	1,001-1,026
Paquetes x año	0,036	1,003	1,000-1,006
Índice de Charlson	<0,001	1,139	1,078-1,203
FEV ₁ /FVC post-Bd, % pred.	0,057	0,986	0,971-1,000
GOLD (vs. leve)	0,240		
Moderada	0,514	1,339	0,558-3,213
Grave	0,240	1,425	0,790-2,570
Muy grave	0,680	1,450	0,973-2,163
FEV ₆ post-Bd, % pred.	0,011	0,988	0,979-0,997
FEV ₁ /FEV ₆ post-Bd, % (vs. cuartil IV)	0,719		
Cuartil I	0,337	1,287	0,769-2,151
Cuartil II	0,695	1,072	0,756-1,521
Cuartil III	0,629	1,079	0,793-1,469

*Abreviaturas: FEV₁=volumen espiratorio forzado en un segundo; FVC=capacidad vital forzada; GOLD=Global Obstructive Lung Diseases; FEV₆=volumen espiratorio forzado en seis segundos.

† Análisis de regresión de Cox ajustado para sexo, edad, BMI, intensidad del hábito tabáquico (paquetes x año), comorbilidad y tratamiento (fármacos utilizados, SI/NO)

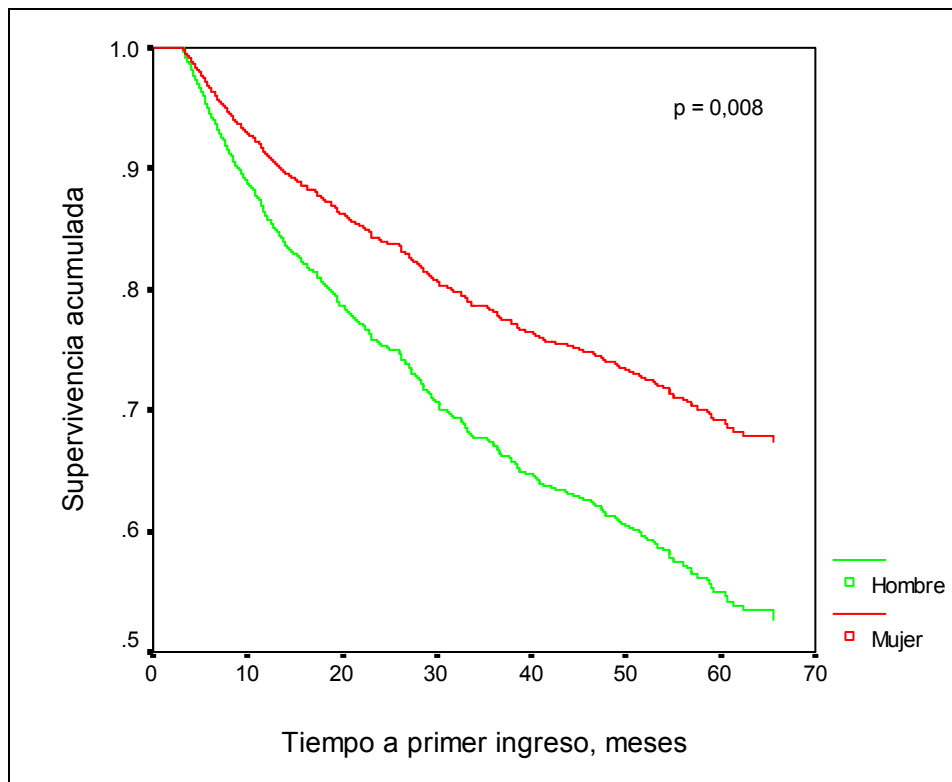


Figura 28. Comparación del tiempo libre hasta el primer ingreso en función del sexo de pacientes con EPOC

4. Características del primer ingreso

Se registró la estancia media del primer ingreso por agudización de EPOC y su peso “*all patient*” atribuido por la suma de todos sus grupos relacionados con el diagnóstico. En las tablas 29-33 se presentan la comparación de estos parámetros en función del sexo, hábito tabáquico, clasificación GOLD y cuartiles del FEV₆ post-broncodilatador y cociente FEV₁/FEV₆ post-broncodilatador. La duración del ingreso hospitalario no difiere en función de estas variables, mientras que el peso del primer ingreso resulta superior a los pacientes con mayor gravedad GOLD o cuartil más bajo del FEV₆ post-broncodilatador.

Tabla 29. Comparación de las características del primer ingreso por exacerbación de EPOC en función del sexo*

	<i>Mujeres</i> (<i>n</i> =87)	<i>Hombres</i> (<i>n</i> =587)	<i>p</i>
Estancia primer ingreso, días	8 ± 5	8 ± 7	0,954
Peso AP primer ingreso	2,01 ± 1,08	2,24 ± 2,12	0,341

*Abreviaturas: Peso AP=peso “*all patient*” atribuido por la suma de todos sus grupos relacionados con el diagnóstico.

Tabla 30. Comparación de las características del primer ingreso por exacerbación de EPOC en función del hábito tabáquico*

	<i>Fumadores</i> <i>activos</i>	<i>Ex –</i> <i>fumadores</i>	<i>No fumadores</i>	<i>p</i>
Estancia primer ingreso, días	7 ± 8	8 ± 6	8 ± 4	0,917
Peso AP primer ingreso	2,20 ± 2,25	2,22 ± 2,02	2,06 ± 1,07	0,863

*Abreviaturas: Peso AP=peso “*all patient*” atribuido por la suma de todos sus grupos relacionados con el diagnóstico.

Tabla 31. Comparación de las características del primer ingreso por exacerbación de EPOC en función de la gravedad de la EPOC*

	<i>Leve</i> (n=28)	<i>Moderada</i> (n=290)	<i>Grave</i> (n=286)	<i>Muy grave</i> (n=70)	<i>p</i>
Estancia primer ingreso, días	8 ± 6	8 ± 8	7 ± 6	8 ± 7	0,825
Peso AP primer ingreso	1,86 ± 0,84	2,02 ± 1,20	2,26 ± 2,12	2,89 ± 3,77	0,008

*Abreviaturas: Peso AP=peso “*all patient*” atribuido por la suma de todos sus grupos relacionados con el diagnóstico.

Tabla 32. Comparación de las características del primer ingreso por exacerbación de EPOC en función de los cuartiles del FEV₆ post-Bd (% pred.)*

	<i>I</i> (n=235)	<i>II</i> (n=159)	<i>III</i> (n=134)	<i>IV</i> (n=89)	<i>p</i>
Estancia primer ingreso, días	8 ± 7	7 ± 7	8 ± 7	8 ± 6	0,782
Peso AP primer ingreso	2,58 ± 3,03	1,95 ± 1,06	2,26 ± 1,42	1,81 ± 0,78	0,005

*Abreviaturas: Peso AP=peso “*all patient*” atribuido por la suma de todos sus grupos relacionados con el diagnóstico.

Tabla 33. Comparación de las características del primer ingreso por exacerbación de EPOC en función de los cuartiles del cociente FEV₁/FEV₆ post-Bd (% pred.)*

	<i>I</i> (n=265)	<i>II</i> (n=161)	<i>III</i> (n=102)	<i>IV</i> (n=89)	<i>p</i>
Estancia primer ingreso, días	8 ± 6	8 ± 8	6 ± 5	8 ± 9	0,247
Peso AP primer ingreso	2,38 ± 2,79	2,18 ± 1,48	2,02 ± 1,16	2,16 ± 1,31	0,487

*Abreviaturas: Peso AP=peso “*all patient*” atribuido por la suma de todos sus grupos relacionados con el diagnóstico.

La estancia media del primer ingreso por exacerbación de EPOC únicamente mostró una débil relación directamente proporcional con el índice de morbilidad de Charlson (Tabla 34). Frente a ello, el peso atribuido al ingreso mostró una relación directamente proporcional con el índice de masa corporal y con el tiempo de tránsito medio de la espirometría post-broncodilatador, mientras que mantenía una relación inversamente proporcional con los restantes parámetros obtenidos en la espirometría forzada post-broncodilatador (Tabla 34).

Tabla 34. Relación entre las variables antropométricas y espirométricas y las características del primer ingreso hospitalario*

	<i>Estancia primer ingreso, días</i>		<i>Peso-AP primer ingreso</i>	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Edad, años	0,026	0,507	-0,008	0,840
BMI, Kg/m ²	0,061	0,111	0,104	0,007
Paquetes x año	0,009	0,838	0,035	0,407
Índice de Charlson	0,089	0,021	0,004	0,917
FEV ₁ post-Bd, l	-0,017	0,650	-0,100	0,010
FEV ₁ post-Bd, % pred.	-0,006	0,881	-0,134	0,000
FVC post-Bd, l	-0,025	0,520	-0,085	0,027
FVC post-Bd, % pred.	-0,018	0,649	-0,126	0,001
FEV ₁ /FVC post-Bd, %	-0,002	0,966	-0,084	0,029
FEV ₁ /FVC post-Bd, % pred.	0,002	0,950	-0,082	0,033
FEV ₆ post-Bd, l	-0,041	0,308	-0,111	0,006
FEV ₆ post-Bd, % pred.	-0,003	0,938	-0,154	0,000
FEV ₁ /FEV ₆ post-Bd, %	-0,005	0,901	-0,074	0,065
FEV ₁ /FEV ₆ post-Bd, % pred.	-0,001	0,985	-0,074	0,067
FEF _{50%} post-Bd, l/s	0,003	0,929	-0,082	0,033
FEF _{50%} post-Bd, % pred.	0,013	0,732	-0,098	0,011
FEF _{25-75%} post-Bd, l/s	0,002	0,967	-0,075	0,051
FEF _{25-75%} post-Bd, % pred.	0,020	0,606	-0,096	0,013
VCIN post-Bd, l	-0,025	0,517	-0,066	0,085
MTT post-Bd, s	0,000	0,994	0,081	0,035
FIV ₁ post-Bd, l	-0,006	0,883	-0,008	0,844
Cambio FEV ₁ , l	-0,001	0,975	-0,069	0,126
Cambio FEV ₁ , % previo	-0,031	0,501	-0,049	0,284
Cambio FVC, l	-0,013	0,773	-0,041	0,368
Cambio FVC, % previo	-0,029	0,517	-0,022	0,626
Cambio FEV ₆ , l	-0,034	0,482	-0,051	0,294
Cambio FEV ₆ , % previo	-0,050	0,304	-0,037	0,448

*Abreviaturas: ver tablas 1-4 y 9; r=coeficiente de correlación de Pearson; p=significación estadística; Peso AP=peso “all patient” atribuido por la suma de todos sus grupos relacionados con el diagnóstico.

5. Hospitalizaciones de pacientes EPOC por neumonía

Durante el periodo de seguimiento, 220 pacientes sufrieron un ingreso por neumonía (8,4%), lo que supone una tasa de neumonías/año de $0,05 \pm 0,40$. Debido al menor porcentaje de eventos de este tipo, no resulta posible analizar el tiempo hasta el primer ingreso. En la tabla 35, se presenta el modelo de regresión logística múltiple con mayor capacidad de discriminación entre los pacientes que ingresaron por una neumonía y los que no lo hicieron en todo el periodo de seguimiento ($r^2=0,025$). En este caso, los cuartiles del cociente FEV_1/FEV_6 post-broncodilatador también mantienen capacidad pronóstica independiente.

Tabla 35. Factores independientes relacionados con el desarrollo de un ingreso hospitalario por neumonía*

	<i>B</i>	<i>Error típico</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>	<i>Hazard ratio ajustada[†] (IC 95%)</i>
Sexo (1=masculino)	0,797	0,383	4,337	0,037	2,220 (1,048-4,701)
Paquetes x año	0,006	0,003	4,656	0,031	1,006 (1,001-1,012)
Indice de Charlson	0,235	0,040	35,166	<0,001	1,265 (1,171-1,368)
SABA, 0=no/1=sí	0,493	0,172	8,195	0,004	1,637 (1,168-2,295)
LABA, 0=no/1=sí	0,458	0,200	5,223	0,022	1,581 (1,067-2,342)
FEV_1/FVC post-Bd, % pred.	-0,021	0,007	8,690	0,003	0,979 (0,965-0,993)
FEV_1/FEV_6 post-Bd, cuartil	-0,359	0,137	6,915	0,009	0,698 (0,534-0,913)
Constante	-2,894	0,565	26,217	<0,001	-

*Abreviaturas: SABA=agonista β_2 -adrenérgico de corta duración; LABA=agonista β_2 -adrenérgico de larga duración; FEV_1 =volumen espiratorio forzado en un segundo; FEV_6 =volumen espiratorio forzado en seis segundos.

Por el contrario, la tasa de ingresos anual por neumonía en el grupo de pacientes con EPOC de nuestro estudio sólo resulta determinada como variables independientes por la edad y el cociente FEV₁/FVC post-broncodilatador ($r^2=0,191$, $p<0,001$) (Tabla 36).

Tabla 36. Factores independientes relacionados con la tasa anual de ingresos por neumonía en pacientes con EPOC*

	<i>Coefficientes no estandarizados</i>		<i>Coefficientes estandarizados</i>	<i>p</i>
	B	Error típico		
FEV ₁ /FVC post-Bd, %	-0,00548	0,001	-0,112	<0,001
Edad, años	0,00377	0,001	0,086	0,001
Constante	0,170	0,111		

*Abreviaturas: ver tabla 2. Variables incluidas en el análisis no seleccionadas por el modelo: sexo, BMI, paquetes x año, índice de Charlson, corticoides inhalados (sí/no), FEV₁ post-Bd (L y % pred.), FVC post-Bd (l y % pred.), FEV₆ post-Bd (l y % pred.) y FEV₁/FEV₆ post-Bd (% y % pred.)

D. DETERIORO DE LA FUNCIÓN PULMONAR

Como se ha descrito en Metodología, sólo se evaluó el deterioro de la función pulmonar en aquellos pacientes con EPOC que tenían dos espirometrías de calidad separadas por un tiempo mínimo de 12 meses. Esto determina que este análisis se realice sobre una submuestra de 713 enfermos, 195 mujeres y 518 hombres, con una edad media de 64 ± 11 años, que resulta representativa de la muestra global por sus características antropométricas, tabaquismo, comorbilidad, tratamiento y función pulmonar. El intervalo medio entre las espirometrías analizadas fue de 3 ± 1 (1-6) años. La tabla 37 recoge los valores medios del deterioro anual del FEV₁, FVC y FEV₆ pre- y post-broncodilatador.

Tabla 37. Valores medios del deterioro anual de los principales volúmenes espirométricos en los pacientes con EPOC*

<i>Parámetro</i>	<i>Media ± desviación estándar</i>
Deterioro FEV ₁ , ml/año	39 ± 93
Deterioro FEV ₁ post-Bd, ml/año	48 ± 90
Deterioro FVC, ml/año	87 ± 105
Deterioro FVC pot-Bd, ml/año	83 ± 117
Deterioro FEV ₆ , ml/año	72 ± 98
Deterioro FEV ₆ post-Bd, ml/año	74 ± 117

*Abreviaturas: FEV₁=volumen espiratorio forzado en un segundo; Bd=broncodilatador; FVC=capacidad vital forzada; FEV₆=volumen espiratorio forzado en 6 segundos

En la tabla 38 se muestran los coeficientes de correlación de la edad, índice de masa corporal, paquetes x año, índice de Charlson y variables espirométricas post-broncodilatador con las tasas de deterioro anual del FEV₁ pre-broncodilatador y del FEV₁ post-broncodilatador. En las tablas 39-46, se resume la comparación de ambas tasas de deterioro anual en función del sexo, hábito tabáquico, tratamiento habitual, reversibilidad bronquial, clasificación GOLD y cuartiles del FEV₆ post-broncodilatador y del cociente FEV₁/FEV₆ post-broncodilatador.

Tabla 38. Parámetros relacionados con la tasa de deterioro anual del FEV₁ pre- y post-broncodilatador en los pacientes con EPOC*

	<i>Tasa de declive anual del FEV₁, ml/año</i>		<i>Tasa de declive anual del FEV₁ post-Bd, ml/año</i>	
	r	p	r	p
Edad inicio, años	-0,083	0,196	-0,135	<0,001
BMI inicio, Kg/m ²	-0,002	0,977	-0,031	0,415
Paquetes x año	-0,043	0,548	-0,077	0,074
Índice de Charlson	-0,035	0,583	-0,075	0,045
FEV ₁ post-Bd, l	0,254	<0,001	0,288	<0,001
FEV ₁ post-Bd, % pred.	0,218	0,001	0,225	<0,001
FVC post-Bd, l	0,239	<0,001	0,280	<0,001
FVC post-Bd, % pred.	0,209	0,001	0,243	<0,001
FEV ₁ /FVC post-Bd, %	0,119	0,064	0,112	0,003
FEV ₁ /FVC post-Bd, % pred.	0,109	0,089	0,083	0,026
FEV ₆ post-Bd, l	0,256	<0,001	0,312	<0,001
FEV ₆ post-Bd, % pred.	0,239	<0,001	0,256	<0,001
FEV ₁ /FEV ₆ post-Bd, %	0,128	0,049	0,102	0,009
FEV ₁ /FEV ₆ post-Bd, % pred.	0,129	0,047	0,093	0,017
FEF _{50%} post-Bd, l/s	0,235	<0,001	0,255	<0,001
FEF _{50%} post-Bd, % pred.	0,211	0,001	0,208	<0,001
FEF _{25-75%} post-Bd, l/s	0,239	<0,001	0,280	<0,001
FEF _{25-75%} post-Bd, % pred.	0,172	0,007	0,188	<0,001

* Abreviaturas: r=coeficiente de correlación de Pearson; p=significación estadística; ver tablas 1-4

Tabla 39. Comparación del deterioro anual del FEV₁ en función del sexo*

	<i>Mujeres</i>	<i>Hombres</i>	<i>p</i>
Tasa de deterioro anual del FEV ₁ pre-Bd, ml/año	17 ± 58	44 ± 100	0,060
Tasa de deterioro anual del FEV ₁ post-Bd, ml/año	34 ± 77	53 ± 94	0,011

Tabla 40. Comparación del deterioro anual del FEV₁ en función del hábito tabáquico*

	<i>Fumadores activos</i>	<i>Ex – fumadores</i>	<i>No fumadores</i>	<i>p</i>
Tasa de deterioro anual del FEV ₁ pre-Bd, ml/año	54 ± 95	35 ± 101	15 ± 49	0,107
Tasa de deterioro anual del FEV ₁ post-Bd, ml/año	58 ± 100	47 ± 91	37 ± 74	0,114

Tabla 41. Comparación del deterioro anual del FEV₁ en función de los fármacos utilizados por los pacientes con EPOC*

		<i>Tasa de deterioro anual del FEV₁ pre-Bd, ml/año</i>		<i>Tasa de deterioro anual del FEV₁ post-Bd, ml/año</i>	
		Media ± DS	p	Media ± DS	p
LABA	No	43 ± 89	0,674	64 ± 102	0,012
	Sí	37 ± 94		44 ± 86	
LAMA	No	55 ± 116	0,100	64 ± 97	0,002
	Sí	31 ± 78		40 ± 85	
Corticoides inhalados	No	46 ± 87	0,480	61 ± 101	0,068
	Sí	36 ± 95		45 ± 87	

*Abreviaturas: LABA=agonistas β₂-adrenérgicos de acción prolongada; LAMA=anticolinérgicos de acción prolongada

Tabla 42. Comparación del deterioro anual del FEV₁ en función de la reversibilidad bronquial

	<i>Prueba broncodilatadora negativa</i>	<i>Prueba broncodilatadora positiva</i>	<i>p</i>
Tasa de deterioro anual del FEV ₁ pre-Bd, ml/año	38 ± 97	37 ± 81	0,934
Tasa de deterioro anual del FEV ₁ post-Bd, ml/año	43 ± 84	61 ± 95	0,049

Tabla 43. Comparación del deterioro anual del FEV₁ en función de la gravedad de la EPOC

	<i>Leve</i>	<i>Moderada</i>	<i>Grave</i>	<i>Muy grave</i>	<i>p</i>
Tasa de deterioro anual del FEV ₁ pre-Bd, ml/año	66 ± 91	46 ± 102	34 ± 78	26 ± 52	0,016
Tasa de deterioro anual del FEV ₁ post-Bd, ml/año	78 ± 105	62 ± 94	34 ± 80	2 ± 65	<0,001

Tabla 44. Comparación del deterioro anual del FEV₁ en función de los cuartiles del FEV₆ post-Bd (% pred.)

	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>	<i>p</i>
Tasa de deterioro anual del FEV ₁ pre-Bd, ml/año	12 ± 68	43 ± 71	45 ± 93	71 ± 132	0,006
Tasa de deterioro anual del FEV ₁ post-Bd, ml/año	23 ± 74	55 ± 83	55 ± 91	85 ± 111	<0,001

Tabla 45. Comparación del deterioro anual del FEV₁ en función de los cuartiles del cociente FEV₁/FEV₆ post-Bd (% pred.)

	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>	<i>p</i>
Tasa de deterioro anual del FEV ₁ pre-Bd, ml/año	27 ± 84	37 ± 111	70 ± 82	34 ± 60	0,071
Tasa de deterioro anual del FEV ₁ post-Bd, ml/año	40 ± 86	48 ± 94	64 ± 88	52 ± 90	0,096

De todas las variables que mostraron una relación o diferencias significativas, el análisis de regresión lineal múltiple escalonada sólo retiene como variables independientes relacionadas con la tasa de deterioro anual del FEV₁ post-broncodilatador, al valor del FEV₆ post-broncodilatador y al tratamiento con fármacos anticolinérgicos de larga duración. Un mayor valor de

FEV₆ post-broncodilatador se asocia a un mayor deterioro del FEV₁ post-broncodilatador (Figura 29), mientras que los pacientes en tratamiento con anticolinérgicos de acción prolongada experimentan un deterioro menos acusado (Figura 30).

Tabla 46. Variables independientes relacionadas con la tasa de deterioro anual del FEV₁ post-broncodilatador en pacientes con EPOC*

	<i>Coeficientes no estandarizados</i>		<i>Coeficientes estandarizados</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
	<i>B</i>	<i>Error típico</i>			
FEV ₆ post-Bd, l	33,265	5,031	0,282	6,612	<0,001
LAMA (0=no, 1=sí)	-31,691	8,968	-0,151	-3,534	<0,001
Constante	-11,693	16,023	-	-0,730	0,466

*Abreviaturas: FEV₆=volumen espiratorio forzado en 6 segundos; LAMA=anticolinérgicos de larga duración.

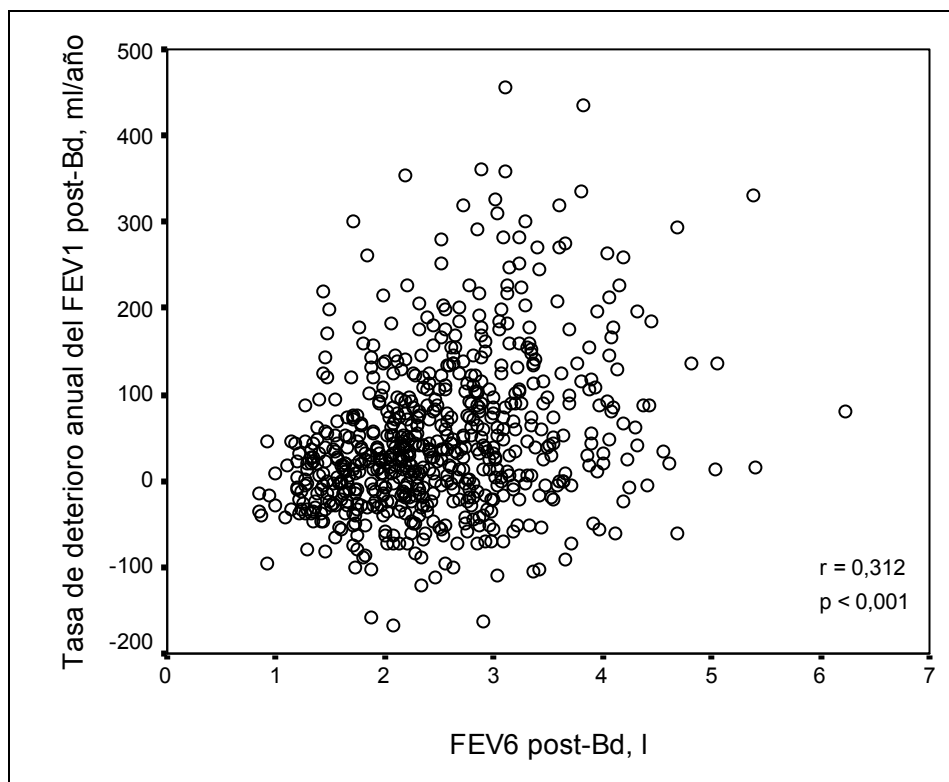


Figura 29. Relación entre el FEV₆ post-broncodilatador y la tasa de deterioro anual del FEV₁ post-broncodilatador en pacientes con EPOC

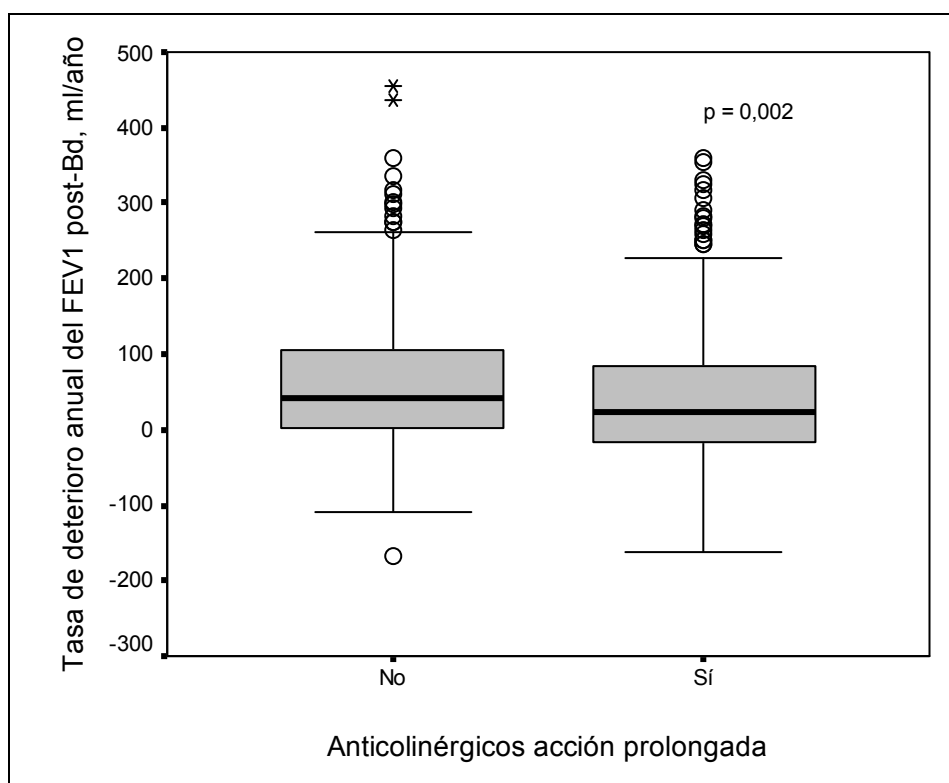


Figura 30. Comparación de la tasa de deterioro anual del FEV₁ post-broncodilatador en pacientes con EPOC tratados o no con anticolinérgicos de acción prolongada

E. ANÁLISIS DE MORTALIDAD

Durante el periodo de seguimiento de 51 ± 14 meses, fallecieron 97 enfermos (3,7%). A continuación, se muestra el análisis comparativo entre fallecidos y supervivientes, así como el análisis de supervivencia.

1. Comparación supervivientes frente a fallecidos

Los pacientes con EPOC fallecidos eran fundamentalmente hombres, de mayor edad, con un menor índice de masa corporal, más intensidad de tabaquismo y una mayor comorbilidad (Tabla 47). Además, todos sus parámetros espirométricos post-broncodilatadores resultaban menores que en el grupo de supervivientes (Tabla 47).

Aunque no existían diferencias en la reversibilidad bronquial, los pacientes con EPOC fallecidos presentaban una mayor gravedad en la clasificación GOLD y correspondían preferentemente a los cuartiles inferiores del FEV₆ post-broncodilatador y del cociente FEV₁/FEV₆ post-broncodilatador (Tabla 48).

Tabla 47. Comparación pacientes con EPOC fallecidos durante el seguimiento frente a los supervivientes*

	<i>Grupo supervivientes (n=2517)</i>	<i>Grupo fallecidos (n=97)</i>	<i>p</i>
Género			<0,001
Hombres, %	94,9	5,1	
Mujeres, %	99,6	0,4	
Edad, años	63 ± 12	72 ± 10	<0,001
BMI, Kg/m ²	28,9 ± 5,7	26,8 ± 4,5	0,001
Hábito tabáquico			<0,001
Fumador activo, %	96,9	3,1	
Ex-fumador, %	93,9	6,1	
No fumador, %	99,4	0,6	
Paquetes x año	47,3 ± 26,9	60,2 ± 29,4	<0,001
Indice de Charlson	3,9 ± 2,1	5,3 ± 2,2	<0,001
FEV ₁ post-Bd, l	1,73 ± 0,70	1,26 ± 0,47	<0,001
FEV ₁ post-Bd, % pred.	60 ± 18	44 ± 16	<0,001
FVC post-Bd, l	2,81 ± 1,00	2,43 ± 0,74	<0,001
FVC post-Bd, % pred.	73 ± 18	62 ± 17	<0,001
FEV ₁ /FVC post-Bd, %	61,2 ± 9,3	50,2 ± 11,1	<0,001
FEV ₁ /FVC post-Bd, % pred.	84 ± 13	73 ± 16	<0,001
FEV ₆ post-Bd, l	2,71 ± 0,95	2,23 ± 0,70	<0,001
FEV ₆ post-Bd, % pred.	79 ± 18	70 ± 19	<0,001
FEV ₁ /FEV ₆ post-Bd, %	64,1 ± 8,7	56,5 ± 9,7	<0,001
FEV ₁ /FEV ₆ post-Bd, % pred.	81 ± 11	73 ± 13	<0,001
FEF _{50%} post-Bd, l/s	1,16 ± 0,64	0,66 ± 0,36	<0,001
FEF _{50%} post-Bd, % pred.	34 ± 16	21 ± 12	<0,001
FEF _{25-75%} post-Bd, l/s	0,86 ± 0,47	0,50 ± 0,26	<0,001
FEF _{25-75%} post-Bd, % pred.	37 ± 17	24 ± 13	<0,001
VC IN post-Bd, l	2,37 ± 0,86	2,03 ± 0,65	<0,001
VC IN post-Bd, % pred.	74 ± 20	62 ± 19	<0,001
MTT post-Bd, s	1,47 ± 0,56	1,91 ± 0,65	<0,001
FIV ₁ post-Bd, l	2,12 ± 0,78	1,84 ± 0,53	0,001

* Comparación de medias por la prueba de la t-Student y de porcentajes por la prueba de la chi-cuadrado. Abreviaturas: BMI=índice de masa corporal; Bd=broncodilatador; FVC=capacidad vital forzada; FEV₁=volumen espiratorio forzado en un segundo; FEV₆=volumen espiratorio forzado en seis segundos; FEF_{50%}=flujo espiratorio forzado al 50% de la FVC; FEF_{25-75%}=flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la FVC; VC IN=capacidad vital inspiratoria; MTT=tiempo de tránsito medio; FIV₁=volumen inspiratorio forzado en un segundo.

Tabla 48. Comparación pacientes con EPOC fallecidos durante el seguimiento frente a los supervivientes*

	<i>Grupo supervivientes (n=2517)</i>	<i>Grupo fallecidos (n=97)</i>	<i>p</i>
Prueba de broncodilatadores			0,468
Positiva, %	95,1	4,9	
Negativa, %	95,4	4,6	
Clasificación GOLD			<0,001
Leve, %	99,1	0,9	
Moderada, %	97,8	2,2	
Grave, %	93,3	6,7	
Muy grave, %	88,5	11,5	
Distribución FEV ₆ post-Bd, % pred.			<0,001
Cuartil 1	93,1	6,9	
Cuartil 2	96,1	3,9	
Cuartil 3	97,4	2,6	
Cuartil 4	97,9	2,1	
Distribución FEV ₁ /FEV ₆ post-Bd, % pred.			<0,001
Cuartil 1	91,8	8,2	
Cuartil 2	96,1	3,9	
Cuartil 3	98,6	1,4	
Cuartil 4	98,1	1,9	

* Comparación de porcentajes por la prueba de la chi-cuadrado.

Abreviaturas: Bd=broncodilatador; FEV₁=volumen espiratorio forzado en un segundo; FEV₆=volumen espiratorio forzado en seis segundos.

En el modelo de regresión logística múltiple obtenido a partir de todas las variables significativas en el análisis univariante, únicamente quedaron retenidas como variables independientes determinantes de mortalidad el género masculino, la edad, el índice de Charlson, el cociente FEV₁/FVC post-broncodilatador y el cociente FEV₁/FEV₆ post-broncodilatador ($r^2=0,209$, $p<0,001$) (Tabla 49). Según la *hazard ratio* ajustada obtenida para el FEV₁/FEV₆ post-broncodilatador, cada punto de disminución de su porcentaje con respecto al teórico, aumenta un 1,7% el riesgo de fallecimiento.

Tabla 49. Estimación del riesgo de fallecimiento en el periodo de seguimiento*

	<i>B</i>	<i>Error típico</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>	<i>Hazard ratio ajustada[†] (IC 95%)</i>
Sexo (1=masculino)	1,924	1,019	3,570	0,059	6,85 (0,931-50,441)
Edad, años	0,053	0,016	10,799	0,001	1,173 (1,022-1,089)
Indice de Charlson	0,159	0,074	4,626	0,031	1,173 (1,014-1,356)
FEV ₁ /FVC post-Bd, %	-0,048	0,012	17,180	<0,001	0,953 (0,932-0,975)
FEV ₁ /FEV ₆ post-Bd, % pred.	-0,017	0,008	5,219	0,022	0,983 (0,968-0,998)
Constante	-5,077	1,524	11,092	0,001	-

*Abreviaturas: FEV₁=volumen espiratorio forzado en un segundo; FVC=capacidad vital forzada; FEV₆=volumen espiratorio forzado en seis segundos.

2. Tiempo de supervivencia

El análisis del tiempo de supervivencia de los enfermos con EPOC del estudio ha permitido identificar factores de riesgo que muestran una relación significativa. En la tabla 50, se presentan las *hazard ratio* brutas de los factores significativamente relacionados con el tiempo de supervivencia.

Tabla 50. Identificación de factores de riesgo de tiempo de supervivencia en los pacientes con EPOC*

	<i>p</i>	<i>Hazard ratio bruta</i>	
		Media	IC 95%
Sexo (hombre vs. mujer)	<0,001	12,898	4,084 – 40,729
Edad, años	<0,001	1,067	1,047 – 1,088
BMI, Kg/m ²	<0,001	0,932	0,896 – 0,969
Paquetes x año	<0,001	1,015	1,008 – 1,022
Indice de Charlson	<0,001	1,272	1,187 – 1,362
GOLD (vs. leve)	<0,001		
Moderada	0,131	2,491	0,762 – 8,148
Grave	0,001	7,267	2,258 – 23,386
Muy grave	<0,001	12,403	3,614 – 42,568
FEV ₆ post-Bd, % pred.	<0,001	0,975	0,963 – 0,987
FEV ₁ /FEV ₆ post-Bd, % pred. (vs. Cuartiles III-IV)	<0,001		
Cuartil I	<0,001	6,329	3,609 – 11,099
Cuartil II	0,006	2,352	1,312 – 4,887

*Abreviaturas: FEV₁=volumen espiratorio forzado en un segundo; FVC=capacidad vital forzada; GOLD=*Global Obstructive Lung Diseases*; FEV₆=volumen espiratorio forzado en seis segundos.

Como se comprueba en la misma, los hombres tuvieron una menor supervivencia que las mujeres (Figura 31). La clasificación GOLD también discriminó niveles de gravedad con distinta supervivencia (Figura 32), al igual que la distribución de los enfermos por cuartiles del cociente FEV₁/FEV₆ post-broncodilatador, agrupando en este último caso a los pacientes de los cuartiles III y IV (Figura 33).

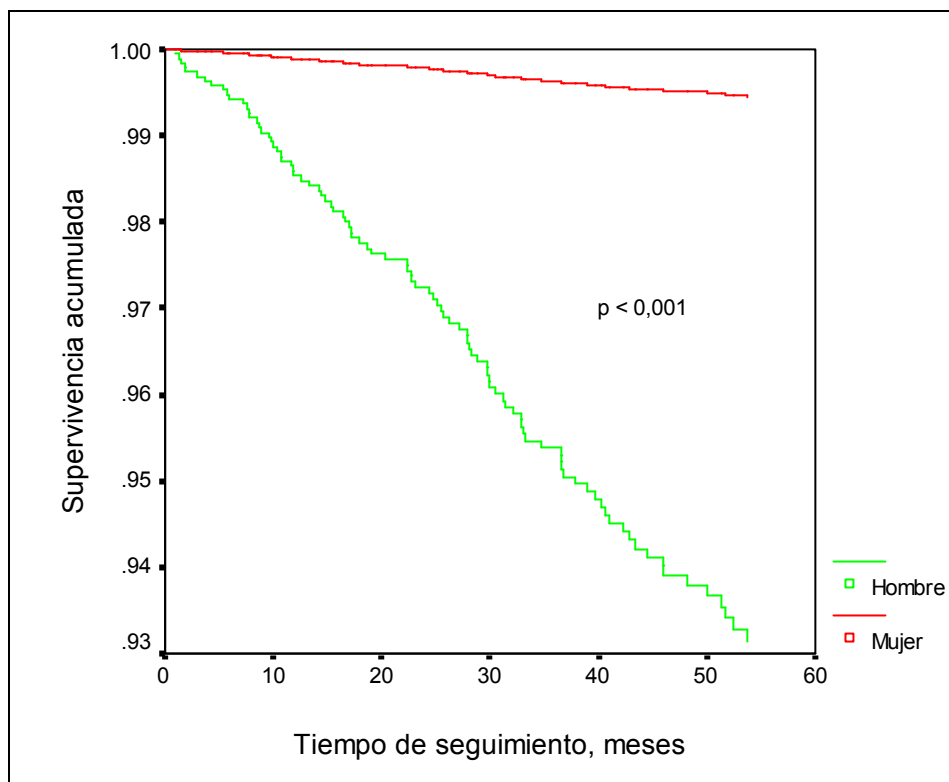


Figura 31. Comparación del tiempo de supervivencia en función del sexo de pacientes con EPOC

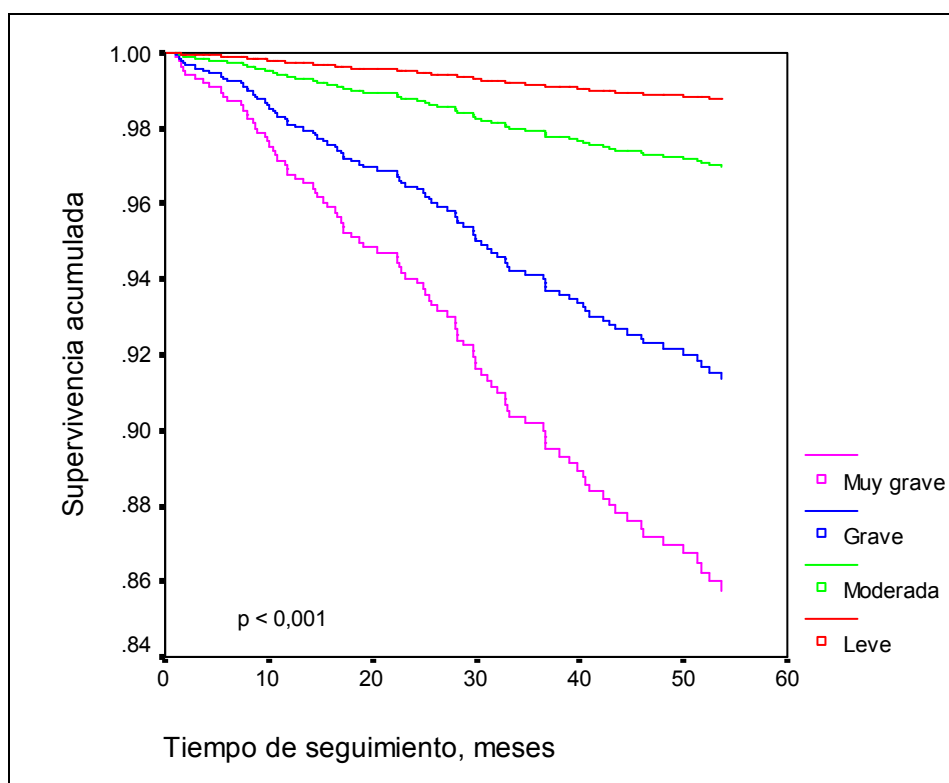


Figura 32. Comparación del tiempo de supervivencia en función de la gravedad según la clasificación GOLD

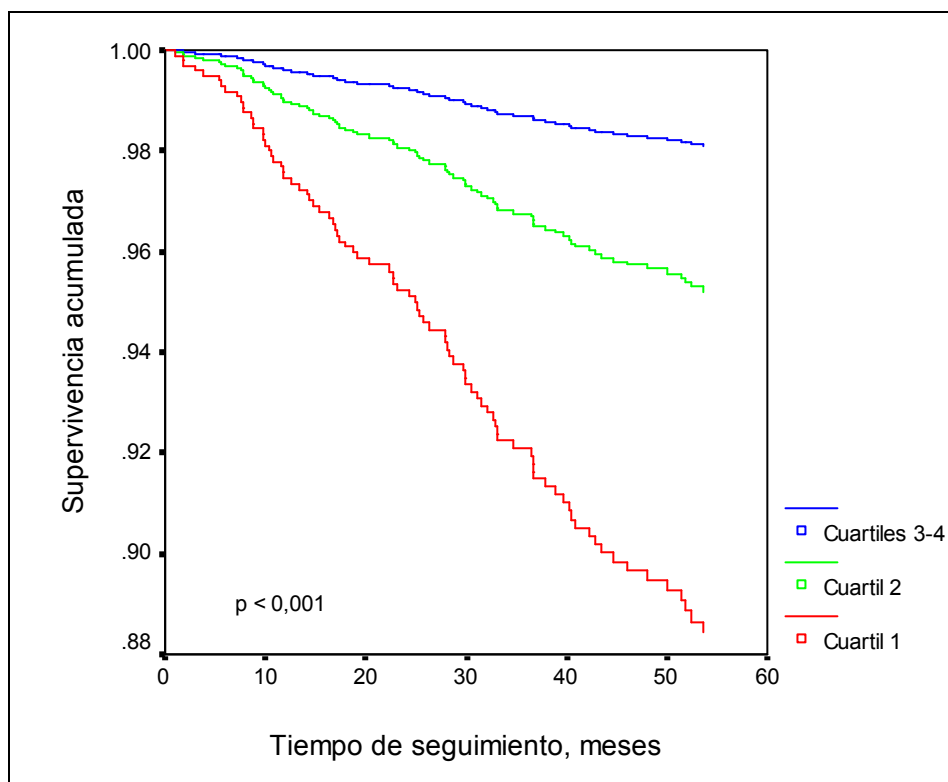


Figura 33. Comparación del tiempo de supervivencia en función de los cuartiles del cociente FEV_1/FEV_6 (% pred.)

Sin embargo, una vez ajustado el modelo de regresión de Cox para el sexo, edad, índice de masa corporal, intensidad del hábito tabáquico, gravedad de la enfermedad, comorbilidad y tratamiento, sólo se mantuvieron como factores pronósticos independientes la edad, el índice de comorbilidad de Charlson, el FEV_6 post-broncodilatador y el cociente FEV_1/FEV_6 post-broncodilatador (Tabla 51).

Una vez ajustada para todos los posibles factores de confusión, la clasificación de gravedad GOLD pierde significación estadística (Figura 34) a favor del cociente FEV_1/FEV_6 post-broncodilatador, reagrupado en cuartil 1, cuartil 2 y cuartiles 3-4 (Figura 35).

Tabla 51. Identificación de factores de riesgo de tiempo de supervivencia en pacientes con EPOC *

	<i>p</i>	<i>Hazard ratio ajustada†</i>	
		Media	IC 95%
Sexo (hombre vs. mujer)	0,060	6,678	0,921 – 48,394
Edad, años	<0,001	1,061	1,029 – 1,094
Índice de Charlson	0,041	1,149	1,006 – 1,313
FEV ₆ post-Bd, % pred.	0,017	0,972	0,949 – 0,995
FEV ₁ /FEV ₆ post-Bd, % pred. (vs. Cuartiles III-IV)	0,002		
Cuartil I	0,001	2,928	1,576 – 5,442
Cuartil II	0,147	1,693	0,831 – 3,447

*Abreviaturas: FEV₁=volumen espiratorio forzado en un segundo; FEV₆=volumen espiratorio forzado en seis segundos.

† Análisis de regresión de Cox ajustado para sexo, edad, BMI, intensidad del hábito tabáquico (paquetes x año), gravedad por clasificación GOLD, comorbilidad y tratamiento (fármacos utilizados, SI/NO)

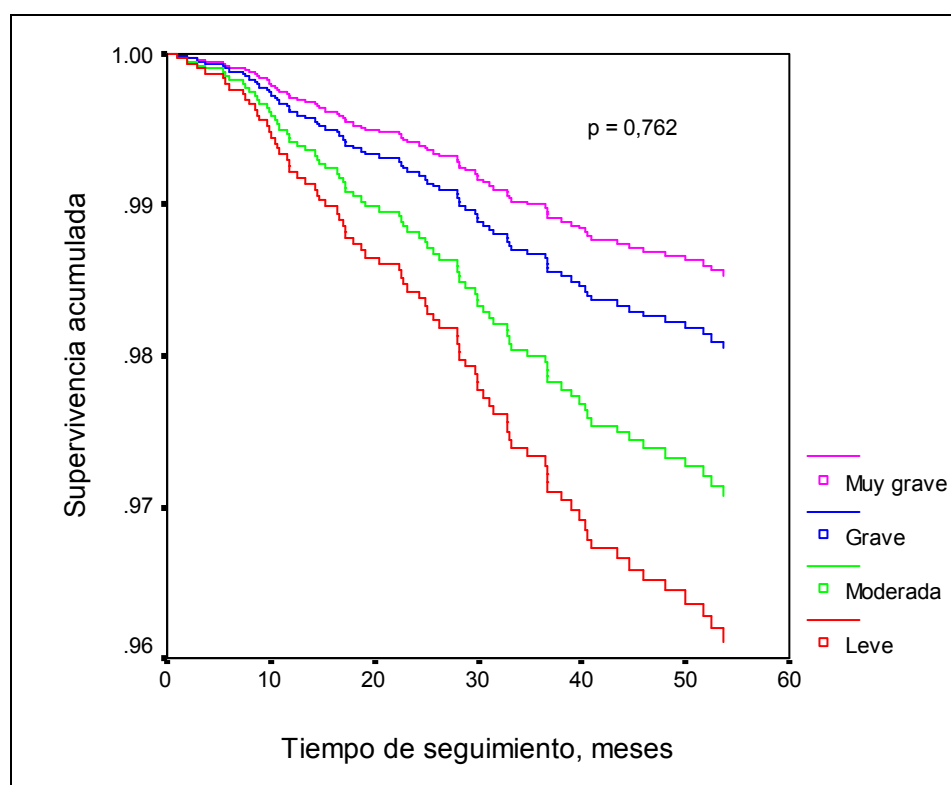


Figura 34. Comparación del tiempo de supervivencia ajustado (por sexo, edad, BMI, paquetes x año, comorbilidad y tratamiento) según la gravedad de la EPOC según la clasificación GOLD

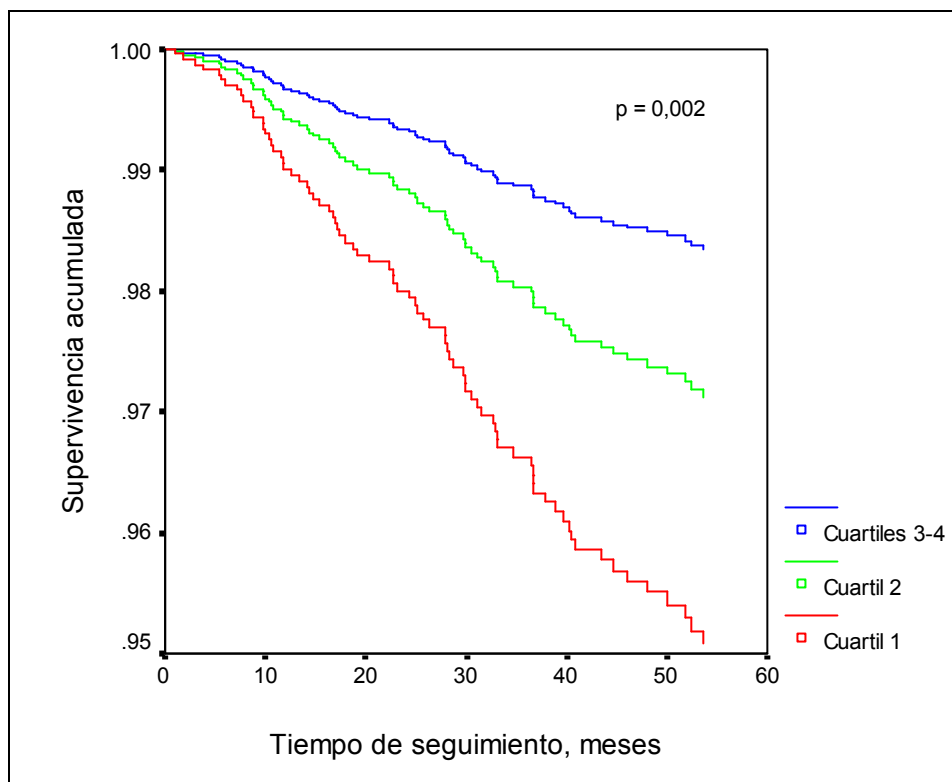


Figura 35. Comparación del tiempo de supervivencia ajustado (por sexo, edad, BMI, paquetes x año, gravedad GOLD, comorbilidad y tratamiento) según los cuartiles del cociente FEV_1/FEV_6 post-broncodilatador

F. DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PULMÓN

Durante el periodo de seguimiento, 145 enfermos con EPOC (5,5%) fueron diagnosticados de cáncer de pulmón. En la tabla 52 se comparan sus características antropométricas, clínicas y funcionales con las de los pacientes que no desarrollaron un carcinoma broncogénico.

Además del sexo masculino y una mayor edad, los pacientes con EPOC que sufrieron un cáncer de pulmón tenían mayor comorbilidad, una mayor intensidad del tabaquismo y una peor función pulmonar global (Tabla 52). Mientras que el FEV₆ post-broncodilatador no diferencia pacientes con y sin cáncer de pulmón, la clasificación de gravedad GOLD y los cuartiles del cociente FEV₁/FEV₆ si presentan valores diferentes en los enfermos que desarrollaron un carcinoma y los que no lo hicieron.

La tabla 53 presenta los resultados del análisis de regresión logística múltiple para identificar el desarrollo de un cáncer de pulmón en pacientes con EPOC. El modelo hallado incluye al sexo, índice de masa corporal, índice de Charlson, uso de agonistas β_2 -adrenérgicos y cociente FEV₁/FVC post-broncodilatador como determinantes independientes ($r^2=0,123$, $p<0,001$).

Tabla 52. Comparación de los pacientes con EPOC que desarrollaron un carcinoma broncogénico durante el periodo de seguimiento frente a los que no lo hicieron*

	<i>EPOC sin cáncer de pulmón (n=2469)</i>	<i>EPOC con cáncer de pulmón (n=145)</i>	<i>p</i>
Género			<0,001
Hombres, %	92,7	7,3	
Mujeres, %	98,7	1,3	
Edad, años	63 ± 12	68 ± 10	<0,001
BMI, Kg/m ²	28,9 ± 5,7	26,9 ± 4,9	<0,001
Hábito tabáquico			<0,001
Fumador activo, %	94,6	5,4	
Ex-fumador, %	91,9	8,1	
No fumador, %	98,9	1,1	
Paquetes x año	47,3 ± 27,0	56,4 ± 27,7	0,001
Indice de Charlson	3,9 ± 2,1	5,1 ± 2,1	<0,001
FEV ₁ post-Bd, l	1,73 ± 0,71	1,47 ± 0,55	<0,001
FEV ₁ post-Bd, % pred.	60 ± 18	50 ± 16	<0,001
FVC post-Bd, l	2,80 ± 1,00	2,66 ± 0,80	<0,001
FVC post-Bd, % pred.	73 ± 18	67 ± 16	<0,001
FEV ₁ /FVC post-Bd, %	61,2 ± 9,4	55,1 ± 10,2	<0,001
FEV ₁ /FVC post-Bd, % pred.	84 ± 13	76 ± 14	<0,001
FEV ₆ post-Bd, l	2,71 ± 0,95	2,51 ± 0,73	0,022
FEV ₆ post-Bd, % pred.	79 ± 18	75 ± 18	0,015
FEV ₁ /FEV ₆ post-Bd, %	64,2 ± 8,7	58,6 ± 9,6	<0,001
FEV ₁ /FEV ₆ post-Bd, % pred.	81 ± 11	75 ± 12	<0,001
Prueba de broncodilatadores			0,279
Positiva, %	93,5	6,5	
Negativa, %	92,5	7,5	
Clasificación GOLD			<0,001
Leve, %	97,1	2,9	
Moderada, %	95,7	4,3	
Grave, %	91,3	8,7	
Muy grave, %	90,5	9,5	
Distribución FEV ₆ post-Bd, % pred.			0,076
Cuartil 1	92,3	7,7	
Cuartil 2	95,1	4,9	
Cuartil 3	94,2	5,8	
Cuartil 4	95,6	4,4	
Distribución FEV ₁ /FEV ₆ post-Bd, % pred.			<0,001
Cuartil 1	89,3	10,7	
Cuartil 2	95,1	4,9	
Cuartil 3	96,1	3,9	
Cuartil 4	96,7	3,3	

* Comparación de medias por la prueba de la t-Student y de porcentajes por la prueba de la chi-cuadrado. Abreviaturas: BMI=índice de masa corporal; Bd=broncodilatador; FVC=capacidad vital forzada; FEV₁=volumen espiratorio forzado en un segundo; FEV₆=volumen espiratorio forzado en seis segundos.

Tabla 53. Factores independientes asociados con el desarrollo de un cáncer de pulmón durante el periodo de seguimiento por los pacientes con EPOC*

	<i>B</i>	<i>Error típico</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>	<i>Hazard ratio ajustada[†] (IC 95%)</i>
Sexo (1=masculino)	1,029	0,473	4,730	0,030	2,798 (1,107 – 7,070)
BMI, Kg/m ²	-0,050	0,022	5,102	0,024	0,951 (0,910 – 0,993)
Indice de Charlson	0,234	0,045	27,313	<0,001	1,263 (1,157 – 1,379)
SABA, 0=no/1=sí	0,424	0,206	4,236	0,040	1,529 (1,020 – 2,290)
FEV ₁ /FVC post-Bd, %	-0,039	0,010	16,951	<0,001	0,961 (0,944 – 0,980)
Constante	-1,122	0,837	1,795	0,180	-

*Abreviaturas: BMI=índice de masa corporal; SABA=agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta; FEV₁=volumen espiratorio forzado en un segundo; FVC=capacidad vital forzada.

G. DISCORDANCIA DIAGNÓSTICA ENTRE PUNTOS DE CORTE FIJOS

PARA FEV₁/FVC Y FEV₁/FEV₆

204 pacientes (8,9 [7,8-10,1]%) con EPOC definida por un cociente FEV₁/FVC < 0,7 tenían un cociente FEV₁/FEV₆ > 0,73, por lo que integran el grupo de “Falsos EPOC por FEV₁/FEV₆ fijo”. Estos sujetos muestran una similar distribución de género con los restantes pacientes con EPOC (69,6 vs. 72,6% hombres, p=0,206), así como de tabaquismo activo (33,7 vs. 36,2%, p=0,067). Tampoco se identifican diferencias de edad (63 ± 11 vs. 63 ± 12 años, p=0,535) ni de comorbilidad medida por el índice de Charlson (3,9 ± 1,9 vs. 3,9 ± 2,1, p=0,908). Sin embargo, los pacientes con “falso EPOC por FEV₁/FEV₆ fijo” tienen un mayor índice de masa corporal (31,3 ± 6,3 vs. 28,6 ± 5,4 Kg/m², p<0,001) y un menor consumo acumulado de tabaco (43 ± 24 vs. 48 ± 27 paquetes x año, p=0,028).

Durante el periodo de seguimiento, menos pacientes con “falso EPOC por FEV₁/FEV₆ fijo” sufrieron un ingreso hospitalario por exacerbación de EPOC en relación a los restantes pacientes con EPOC (25,0 vs. 32,9%, p=0,012), aunque no mostraron diferencias significativas en los ingresos por neumonías (5,9 vs. 9,0%, p=0,079). Tampoco se apreciaron diferencias entre ambos grupos de pacientes en la tasa de ingresos por exacerbación de EPOC, las características del primer ingreso o la tasa de deterioro anual de la función pulmonar (Tabla 54).

Tabla 54. Comparación datos ingresos hospitalarios y deterioro anual de la función pulmonar de los pacientes con EPOC en función del punto de corte de su cociente FEV₁/FEV₆

	<i>Pacientes con FEV₁/FEV₆ > 0,73</i>	<i>Pacientes con FEV₁/FEV₆ ≤ 0,73</i>	<i>p</i>
Tasa ingresos/año	0,14 ± 0,36	0,30 ± 1,45	0,116
Estancia primer ingreso, días	8,2 ± 5,9	7,6 ± 7,0	0,519
Peso AP primer ingreso	2,10 ± 1,22	2,24 ± 2,14	0,521
Tasa neumonías/año	0,017 ± 0,072	0,062 ± 0,440	0,146
Tasa de deterioro anual FEV ₁ , ml/año	3 ± 47	41 ± 94	0,080
Tasa de deterioro anual del FEV ₁ post-Bd, ml/año	38 ± 77	50 ± 90	0,394

*Abreviaturas: Peso AP=peso “*all patient*” atribuido por la suma de todos sus grupos relacionados con el diagnóstico; FEV₁=volumen espiratorio forzado en un segundo; FEV₆=volumen espiratorio forzado en 6 segundos

Por lo que respecta a la mortalidad, también resulta menor en los pacientes con “falso EPOC por FEV₁/FEV₆ fijo” que en los restantes enfermos con EPOC (1,0 vs. 4,1%, p=0,011).

H. COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD PRONÓSTICA DE LOS VALORES PRE- Y POST-BRONCODILATADOR

Para comparar el valor pronóstico del FEV₆ y FEV₁/FEV₆ pre- y post-broncodilatador, se incluyeron estos parámetros en modelos de regresión logística múltiple para identificar ingreso hospitalario o mortalidad y en un modelo de regresión lineal múltiple para estimar la tasa de deterioro anual de la función pulmonar.

Con respecto a las hospitalizaciones por exacerbación de EPOC, el modelo de regresión retuvo como variables independientes a los valores post-broncodilatador ($r^2=0,159$, $p<0,001$), quedando fuera de la misma todos los parámetros pre-broncodilatador (Tabla 55).

Tabla 55. Parámetros relacionados con el FEV₆ pre- y post-broncodilatador relacionados independientemente con el desarrollo de un ingreso hospitalario por agudización de EPOC*

	<i>B</i>	<i>Error típico</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>	<i>Hazard ratio</i>
FEV ₁ /FEV ₆ post-Bd, %	-0,361	0,045	65,549	<0,001	0,697
FEV ₆ post-Bd, % pred.	-0,020	0,004	28,787	<0,001	0,980
FEV ₁ /FEV ₆ post-Bd, % pred.	0,251	0,035	51,015	<0,001	1,285
Constante	3,676	0,459	64,085	<0,001	-

*Abreviaturas: Bd=broncodilatador; FEV₁=volumen espiratorio forzado en un segundo; FEV₆=volumen espiratorio forzado en seis segundos.

En lo relativo a la mortalidad, el modelo de regresión lineal también selecciona únicamente variables post-broncodilatador ($r^2=0,152$, $p<0,001$) (Tabla 56).

Tabla 56. Parámetros relacionados con el FEV₆ pre- y post-broncodilatador relacionados independientemente con mortalidad en pacientes con EPOC*

	<i>B</i>	<i>Error típico</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>	<i>Hazard ratio</i>
FEV ₁ /FEV ₆ post-Bd, %	-0,749	0,123	36,812	<0,001	0,473
FEV ₁ /FEV ₆ post-Bd, % pred.	0,535	0,095	31,529	<0,001	1,707
Constante	0,890	0,790	1,271	0,260	-

*Abreviaturas: Bd=broncodilatador; FEV₁=volumen espiratorio forzado en un segundo; FEV₆=volumen espiratorio forzado en seis segundos.

Por último, la tasa de deterioro anual del FEV₁ post-broncodilatador se relaciona de forma independiente tanto con el FEV₆ post-broncodilatador como con el FEV₆ pre-broncodilatador (Tabla 57). Sin embargo, la contribución mayoritaria al cambio de r^2 originado por el modelo corresponde fundamentalmente al FEV₆ post-broncodilatador.

Tabla 57. Parámetros derivados del FEV₆ pre- y post-broncodilatador relacionados con la tasa de deterioro anual de la función pulmonar en pacientes con EPOC*

	<i>Coefficientes no estandarizados</i>		<i>Coefficientes estandarizados</i>	<i>p</i>	<i>Cambio r^2</i>
	<i>B</i>	<i>Error típico</i>			
FEV ₆ post-Bd, l	74,331	20,292	0,707	<0,001	0,100
FEV ₆ pre-Bd, l	-43,594	21,100	-0,399	0,039	0,006
Constante	-35,879	12,562	-	0,004	-

*Abreviaturas: Bd=broncodilatador; FEV₆=volumen espiratorio forzado en seis segundos.

V. DISCUSIÓN

A. DISCUSIÓN DEL MÉTODO

Algunos aspectos metodológicos de nuestro estudio requieren un comentario específico:

1. Criterio diagnóstico de EPOC

Aunque existe un acuerdo generalizado sobre la definición de EPOC, en las últimas décadas han proliferado multitud de criterios diagnósticos, que plantean la conveniencia de utilizar diferentes parámetros y puntos de corte espirométricos.

Uno de los aspectos más debatidos ha sido la **utilización de los valores pre o post broncodilatador para diagnosticar la EPOC**. En este sentido cabe mencionar el trabajo de Schermer et al (197), quienes tras comparar la rentabilidad del cociente FEV_1/FVC pre y postbroncodilatador en 14.056 espirometrías obstructivas, concluyeron que los valores basales originan una elevada tasa de falsos positivos. Debido a ello, hoy por hoy, para establecer el diagnóstico de EPOC, se recomienda utilizar la espirometría post-broncodilatador, que atenúa el efecto de la reversibilidad, disminuyendo la prevalencia de EPOC en torno a un 25% con respecto a la espirometría basal (198).

Asumida la conveniencia de utilizar los valores espirométricos postbroncodilatador, la siguiente cuestión que se plantea se refiere a la decisión de **utilizar un criterio fijo (FEV_1/FVC postBD < 0.7) versus el**

límite inferior de la normalidad (LLN o *lower limit of normality*), el cual se determina a partir de las ecuaciones de referencia, y corresponde al percentil cinco del valor predicho. La dependencia de la edad del cociente FEV_1/FVC ha sido ampliamente demostrada, de forma que, dado que el FEV_1 desciende más rápidamente que la FVC, a medida que un sujeto sano envejece, su cociente disminuye (174,199). Esto plantea un problema en el diagnóstico de EPOC en ancianos, en los que el LLN puede estar por debajo de 0.7, y la utilización del criterio fijo puede ocasionar un sobrediagnóstico de EPOC. De hecho, Swanney et al (200), tras analizar a 40.646 adultos de 17-90 años de bases poblacionales americanas, británicas y alemanas, comprobaron que el límite inferior de la normalidad del cociente FEV_1/FVC desciende por debajo de 0,7 a los 42 años en los hombres y a los 48 en las mujeres. La magnitud de la discordancia entre el criterio fijo y el límite inferior de la normalidad oscila, según las ecuaciones de referencia empleadas para establecer el LLN, entre el 6.9% y el 7.5% (201). Estudios más recientes consideran que el sobrediagnóstico es de un 4.6% en los sujetos entre 40 y 80 años de edad (202)

La utilización del criterio fijo del 0.7 también puede originar cierto grado de error en sujetos jóvenes, esta vez en forma de infradiagnóstico. Este aspecto ha sido evaluado por Cerveri y cols (199) en una muestra de 6.249 sujetos de 20-44 años participantes en el *European Community Respiratory Health Survey*, que fueron evaluados inicialmente en 1991-93 y, después, en 1999-2002. Comprobaron que un 5,1% de los sujetos de esta edad eran identificados como obstructivos por el LLN, pero no

por el criterio fijo. Sin embargo, no está suficientemente aclarado hasta qué punto contribuye la concurrencia de asma bronquial al infradiagnóstico de obstrucción cuando se emplea el criterio fijo en sujetos jóvenes. De hecho, los jóvenes infradiagnosticados por el criterio fijo tienen más hiperrespuesta bronquial, unas concentraciones de IgE total y específicas más elevadas y más asma auto-referida, así como un menor porcentaje de consumo de tabaco (199).

Ante la falta de argumentos más definitivos, la disputa actual entre el criterio fijo y el límite inferior de la normalidad se basa, fundamentalmente, en las opiniones de expertos. En nuestro estudio, hemos utilizado el criterio fijo, dado que es el parámetro recomendado por la principal normativa internacional vigente durante la realización del estudio: la normativa GOLD (5).

2. Características de la cohorte del estudio

En la tabla 58 se comparan las características epidemiológicas de nuestros pacientes con las obtenidas en los principales estudios que se han realizado en este sentido en nuestro país: Los estudios IBERPOC y EPISCAN (30, 32). Podemos observar que nuestros resultados resultan similares respecto a la edad media y al género de los pacientes con EPOC. Sin embargo, en nuestro caso existe un mayor número de fumadores, y la gravedad de la enfermedad también es mayor. Ello se debe, probablemente, al hecho de que los estudios IBERPOC y EPI-SCAN se

realizaron en sujetos extraídos de la población general, mientras que nuestro trabajo ha sido realizado en enfermos atendidos en un nivel asistencial. El hecho de haber solicitado ellos mismos atención médica, indica que probablemente presentaban un grado de enfermedad más avanzado.

Tabla 58. Comparación de las características de la cohorte de estudio con los principales estudios epidemiológicos de nuestro país.

	IBERPOC (30)	EPISCAN (32)	TESIS
Fecha estudio	1996-97	2006-07	2004-2008
Nº pacientes	363	343	2.614
Género (Hombres / Mujeres)	78% / 22%	74.4% / 25.6%	70.9% / 29.1%
Edad media	53.4 ± 8.6 (a)	64 ± 10 (b)	64 ± 12
Fumadores	15.0%	26%	35.6%
Ex fumadores	12.8%	30.9%	44.5%
No fumadores	4.1%	6.1%	19.8%
EPOC leve	38.3%	56.4%	13.1%
EPOC moderado	39.7%	38.3%	54.8%
EPOC grave o muy grave	22%	5.1%	32.1%

a En el estudio IBERPOC sólo se incluyeron pacientes entre 40 y 69 años; b En el estudio EPI-SCAN sólo se incluyeron pacientes entre 40 y 80 años.

Otro aspecto interesante que puede contribuir a la selección de pacientes más graves es que en nuestra área sanitaria, los médicos de atención primaria disponen de un espirómetro independiente del servicio de neumología. Este hecho hace que parte de los pacientes con EPOC del

área puedan no haber sido reflejados en este estudio, dado que la base de datos se extrajo del equipo de exploración funcional de Neumología. Posiblemente se trate de aquellos pacientes que presenten un EPOC más leve, dado que no han requerido ingresos ni han sido nunca remitidos a neumología para evaluación.

En definitiva, nuestro estudio refleja un porcentaje de tabaquismo y de EPOC grave mayor que el de los dos principales estudios comparativos con base poblacional. Este hecho se explica por ser una muestra clínica real, representativa de los pacientes EPOC que demandan asistencia médica. Nuestra muestra no está sujeta al infradiagnóstico de los estudios epidemiológicos, ni tampoco refleja las características de los pacientes seguidos exclusivamente en atención primaria, que suponen una carga menor de enfermedad. En definitiva, en nuestro estudio se han incluido aquellos pacientes en los que la EPOC origina una mayor carga asistencial y es fuente de un mayor consumo de recursos. Se trata esencialmente de una muestra clínica, en lugar de ser una muestra epidemiológica.

3. Estudio en situación clínica real

Queremos destacar el hecho de que nuestro estudio se ha realizado sobre la totalidad de pacientes EPOC atendidos en nuestro centro y, por tanto, no supone la selección de una muestra especial, que podría no ser representativa del conjunto o ser tratada según criterios o cuidados especiales, como puede suceder en los ensayos clínicos. Nuestros

pacientes han sido atendidos por sus médicos habituales, siguiendo las pautas del centro, que se adaptan a la normativa internacional GOLD.

El hecho de tratarse de un estudio no intervencionista, realizado en situación clínica real, permite evaluar la **adecuación de los tratamientos pautados** a las guías de práctica clínica y la distribución en el empleo de fármacos. En este sentido, la distribución del tratamiento farmacológico empleado por los pacientes de nuestro trabajo resulta en gran parte superponible a la descrita en otros estudios realizados sobre pacientes de nuestro entorno o de ámbito más global. Como se observa en la tabla 59, la tasa de utilización de corticosteroides inhalados resulta similar a la obtenida por otros autores y respecto a las teofilinas, se evidencia el lógico retroceso que ha supuesto la aparición de los nuevos broncodilatadores.

Quizá el resultado más discordante radica en el elevado porcentaje de pacientes que utilizan antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA) (48,4%), junto con el menor porcentaje de pacientes que emplean agonistas beta-2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA). Consideramos que este hallazgo se justifica por los cambios originados en la prescripción de pacientes con EPOC tras la relativamente reciente introducción del bromuro de tiotropio. En pocos años, este fármaco ha pasado a ser uno de los broncodilatadores más utilizados en este tipo de enfermos y ha desplazado parcialmente la prescripción de LABAs. De hecho, en el estudio VICE (203), realizado en 2005, ya se intuye esta tendencia, que se ha incrementado en el mayor periodo de inclusión de enfermos de nuestro estudio.

Tabla 59. Comparación de las principales características y de la distribución del tratamiento farmacológico en diversos estudios sobre pacientes con EPOC

	Esteban²⁰⁴	IDENTEPOC²⁰⁵	IMPAC²⁰⁶	EIME²⁰⁷	UPLIFT²⁰⁸	VICE²⁰³	Tesis
Fecha del estudio	1998-1999	2000	2001	2004-2005	2003-2004	2005	2004 - 2008
Nº pacientes	611	460	441	1057	3006	9405	2614
Edad media (años)	67	68	67	67	64	68	64
FEV ₁ medio (% pred.)	49.7	43.5	32.4	41.8	42.1	55.1	54
SABA (%)	88.5	65.8	64.9	67.4	68.1	27	43.8
LABA (%)	73.3	46.4	59	82.9	60.1	78	61.6
SAMA (%)	86.4	81.1	87.5	88.9	44.1	17	8.1
LAMA (%)	-	-	-	-	1.6	42	48.4
Corticoides inhalados (%)	66.1	61	69.4	75.2	61.9	71	61.1
Teofilinas (%)	14.2	41.3	41	-	28.5	21	4.5
Mucolíticos (%)	-	11.3	6.8	-	6.9	-	5.9
Oxigenoterapia (%)	4.26	-	22.4	17.5	1.9	-	10.4

*Abreviaturas: SABA: Agonistas beta-2 adrenérgicos de acción corta; LABA: Agonistas beta-2 adrenérgicos de acción larga; SAMA: antagonistas muscarínicos de acción corta, bromuro de ipratropio; LAMA: antagonistas muscarínicos de acción larga, bromuro de tiotropio

4. Control de calidad de las espirometrías

En el presente estudio, se evaluaron un total de 23.945 maniobras espirométricas, correspondientes a 10.768 sujetos. De ellos, se seleccionó una muestra final para el estudio, con 8.123 maniobras, correspondientes a 2.614 pacientes. En la tabla 60, se resumen las principales características de aceptabilidad y reproducibilidad espirométrica del grupo total de sujetos y de la muestra de enfermos con EPOC finalmente seleccionada.

Tabla 60. Datos de aceptabilidad y reproducibilidad espirométricas de la población total del estudio y de la muestra seleccionada

	Población total (23.945 maniobras)	Muestra seleccionada (8.123 maniobras)
VER > 5% FVC	16%	4%
Espiración < 6 seg	17%	6.8%
Ausencia de meseta teleespiratoria	10.4%	3%
Diferencia FVC > 200 ml	16%	15%
Diferencia FEV₁ > 200 ml	15%	10%

*Abreviaturas: VER: Volumen extrapolación retrógrado; FVC: capacidad vital forzada; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Mientras que en el conjunto global de la población, se aprecia un elevado cumplimiento de los principales criterios de aceptabilidad y reproducibilidad, en torno al 80-85% de las maniobras, este porcentaje

es todavía mucho más elevado en la muestra seleccionada para el estudio. En la misma, prácticamente sólo un 5% de las maniobras no cumplen algún criterio de aceptabilidad, y un 10-15% no alcanzan los criterios de reproducibilidad exigibles. Aunque de todas las maniobras realizadas y consideradas en esta tabla, sólo se seleccionaron para el análisis de datos aquellas que cumplieran todos criterios de aceptabilidad y reproducibilidad, el análisis de la calidad global de todas las maniobras proporciona un reflejo de la elevada calidad alcanzada en la realización de las espirometrías durante todo el periodo del estudio.

Para disponer de una referencia que permita contrastar los datos de control de calidad de las espirometrías, puede resultar ilustrativo compararlos con los alcanzados en el estudio EPI-SCAN (31) (tabla 61). En dicha comparación, se observa que nuestros resultados son superiores en cuanto a los criterios de aceptabilidad, pero inferiores respecto a la reproducibilidad de las espirometrías. Esta diferencia puede deberse a que las espirometrías realizadas en el estudio EPI-SCAN fueron realizadas en el contexto de un estudio de investigación, por neumólogos específicamente entrenados, sobre una población general de sujetos mayoritariamente sanos y con un equipo de espirometría que no permitía finalizar la exploración hasta la obtención de maniobras reproducibles. Frente a ello, nuestros datos corresponden a espirometrías realizadas en un contexto clínico real, efectuadas a un grupo de sujetos que en su mayoría se encontraban enfermos y llevadas a cabo por el personal de enfermería del laboratorio de función respiratoria. Pese a todo, las diferencias existentes no parecen

excesivas, obteniendo en nuestra muestra un 85% de maniobras reproducibles para la FVC y un 90% para el FEV₁, frente al 96.4% y 95.5% del estudio EPI-SCAN, respectivamente.

Tabla 61. Comparación de los principales criterios de aceptabilidad y reproductibilidad de las maniobras espirométricas entre nuestra muestra y la del estudio EPI-SCAN (31).

	EPI-SCAN (31) (1745 maniobras)	TESIS (8.123 maniobras)
VER > 5% FVC	10.9%	4%
Espiración < 6 seg	14.4%	6.8%
Diferencia FVC > 200 ml	4.6%	15%
Diferencia FEV₁ > 200 ml	4.7%	10%

*Abreviaturas: VER: Volumen extrapolación retrógrado; FVC: capacidad vital forzada; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

En cualquier caso, como ya se ha mencionado anteriormente, en nuestro trabajo, se excluyeron todas las espirometrías que no cumplieran rigurosamente los criterios de aceptabilidad o reproducibilidad, para obviar cualquier interferencia sobre los resultados.

5. Definición de las variables del estudio

a. Exacerbaciones

Aún hoy en día, la definición de reagudización de EPOC no está bien establecida, y no existen criterios universalmente aceptados. Esto constituye un problema a la hora de comparar los resultados de diferentes estudios, en los que diversos autores utilizan criterios dispares para establecer lo que se considera una exacerbación. El problema llega aún más lejos cuando en una reciente revisión se pone de manifiesto que sólo en un 53% de los artículos que versan sobre las reagudizaciones se llega a definir lo que los autores entienden por este término (209).

Básicamente, existen dos tipos de definiciones de exacerbación de EPOC (210): las basadas en la sintomatología que presenta el paciente (211,212), y aquellas basadas en los eventos que éste ha tenido, entendiendo por eventos la necesidad de acudir a urgencias, ingresar o modificar su medicación habitual (213).

Las **definiciones basadas en la clínica**, entre las que se encuentran las utilizadas por las normativas GOLD, ATS, CTS, BTS y ERS, tienen el impedimento de no haber sido validadas en ensayos clínicos y de no tener en cuenta la etiología de la reagudización. Por otra parte, aseguran la inclusión de exacerbaciones muy leves, de dudosa significación clínica.

Las **definiciones basadas en los eventos**, aunque son más precisas y prácticas, pueden correr el riesgo de pasar por alto las

exacerbaciones leves, dado que se ha evidenciado que sólo el 63% de las reagudizaciones consideradas como tal por eventos, fueron precedidas por cambios clínicos referidos por los pacientes (214).

El hecho de considerar, como estamos mencionando, diversos niveles de gravedad de la exacerbación, nos lleva a identificar otro de los problemas que existen en torno a ésta: la necesidad de desarrollar una escala que determine de forma precisa el nivel de gravedad de la reagudización (215).

Por último, es interesante considerar el punto de vista de recientes publicaciones (216) que se plantean el hecho de que, aún existiendo en las exacerbaciones una inflamación tanto a nivel sistémico como pulmonar, en su definición no se considera ningún marcador inflamatorio, ni a nivel sistémico ni de vía aérea. Estos marcadores también pueden tener un papel pronóstico. Así, se ha demostrado que un nivel elevado de proteína C reactiva (PCR) a las dos semanas de una reagudización, predice una temprana recaída (217).

En nuestro estudio, hemos empleado como criterio de exacerbación la necesidad de hospitalización. De este modo, sólo se incluyeron exacerbaciones graves, que son las que demuestran influencia real sobre la supervivencia de la EPOC (43). Existe la posibilidad de que algunas exacerbaciones graves no hayan sido registradas, en caso de que el paciente ingresase en otro centro, pero este hecho es prácticamente anecdótico, dada la escasa movilidad de la población de nuestra área sanitaria y el hecho de que no existan otros centros hospitalarios en el área.

El Registro de exacerbación de EPOC se estableció a través de los códigos CIE9 491.21 y 492.22, y el de neumonía a través de los códigos CIE que figuran en las tablas 8 a 10. Estos códigos fueron asignados por el médico responsable en el momento del alta, y posteriormente constatados por el servicio de codificación del centro, lo cual hace que la posibilidad de error en la asignación sea ínfima.

b. Mortalidad

En todos los casos, se comprobó el registro de este evento en la historia clínica del centro, tanto cuando el paciente había fallecido durante el ingreso como cuando el éxitus se produjo fuera del hospital y fue introducido posteriormente en la historia electrónica del enfermo para proceder a su cierre. Este evento fue asignado directamente por el médico responsable del paciente en el momento del fallecimiento, tanto en el ámbito hospitalario como de atención primaria.

Dado que no siempre existe una descripción homogénea de la causa de fallecimiento y a que se han planteado dudas sobre la correcta descripción de la mortalidad de origen respiratorio, se ha preferido analizar mortalidad global, sin discriminar muerte de origen respiratorio o de otras causas.

c. Neoplasias

Para la identificación del desarrollo de una enfermedad neoplásica en el periodo de seguimiento de los enfermos, se ha exigido la codificación de un diagnóstico según un código alfanumérico M de la

Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE9). De esta forma, se evita la inclusión de falsos positivos por simple sospecha clínica y el desarrollo de este evento se limita a aquellos enfermos en los que se alcanza una confirmación histológica, por el procedimiento que se haya considerado clínicamente más adecuado.

d. Función pulmonar

Las variables utilizadas para evaluar el deterioro de la función pulmonar fueron exclusivamente la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio en el primer segundo (FEV_1). Se trata de las variables espirométricas más robustas y contrastadas, que determinan la calidad de las exploraciones y que han mostrado valor pronóstico y en la clasificación de gravedad de la enfermedad. Para este tipo de análisis, no se consideraron los flujos mesoespiratorios ni instantáneos por ser variables dependientes de la FVC y no poder registrarse en situación de isovolumen.

El tiempo mínimo entre dos exploraciones se estableció en 12 meses, por considerarlo el mínimo necesario para poder evaluar el deterioro anual de la función pulmonar.

Todos los registros espirométricos fueron realizados en el mismo equipo, por el mismo personal, y siguiendo siempre el mismo procedimiento de calibración y sistemática en la realización de la prueba.

6. Fortalezas y limitaciones del estudio

A modo de resumen de este apartado, entre las fortalezas de la presente tesis debemos citar que se trata de un estudio realizado sobre la práctica clínica real y con un elevado tamaño muestral. El periodo de seguimiento fue, igualmente, considerable.

Se ha efectuado el análisis sobre las espirometrías post-broncodilatación, que como se ha comentado asegura una más precisa selección de la muestra de pacientes con EPOC y se adapta a los criterios diagnósticos vigentes en la actualidad. Además, el análisis del impacto pronóstico y evolutivo se ha centrado en variables robustas y consistentes, como la mortalidad o los ingresos por exacerbación grave de EPOC. En todos los casos, se han utilizado los criterios de codificación de la CIE, para garantizar la correcta asignación de los eventos detectados en el seguimiento.

Respecto a las limitaciones, consideramos que una de las principales radica en que se trata de un estudio observacional, del que, por tanto, no se puede desprender información sobre la eficacia de algún tipo de intervención. Por otra parte, el estudio no es de carácter multicéntrico, por lo que su extrapolación a la generalidad debe ser cautelosa. Finalmente, otra posible limitación es que sólo se analizaron los enfermos capaces de realizar unas pruebas funcionales de calidad, por lo que probablemente se excluyeron algunos pacientes poco colaboradores o con afectación más grave.

B. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados obtenidos en el presente proyecto de investigación muestran que el FEV₆ y el cociente FEV₁/FEV₆ tienen capacidad pronóstica en la EPOC, constituyéndose en factores de riesgo independientes para mortalidad, exacerbaciones y deterioro de la función pulmonar. Diversos aspectos de nuestros resultados precisan algunos comentarios específicos.

1. Factibilidad de la determinación del FEV₆

Aunque no constituye un objetivo específico del estudio, los resultados obtenidos confirman que resulta posible determinar el FEV₆ en la mayoría de los enfermos con EPOC. Como se aprecia en el diagrama de selección de los sujetos del estudio (Figura 15), sólo en un 6,8% de nuestros pacientes no resultó posible medir el FEV₆.

Esto resulta especialmente importante si se considera la edad de nuestros sujetos de estudio (64 ± 12 años) y supone un argumento más en contra de la opinión que considera difícil obtener estudios espirométricos de calidad en ancianos. Este hallazgo está en concordancia con un estudio realizado en 24 centros de Italia, en el que comprobaron que el 86,6% de pacientes con EPOC o asma mayores de 65 años lograba alcanzar un tiempo espiratorio superior a seis segundos (218). Además, se comprobó que el deterioro cognitivo, un bajo nivel educativo o la intolerancia al ejercicio resultaban factores relacionados con la mala aceptabilidad de la espirometría, circunstancia que no sucedía con la edad. Pero incluso en este grupo de ancianos, resultaba posible incrementa

el porcentaje de maniobras aceptables y reproducibles si se dedicaba algún tiempo a formar a los pacientes (218).

Otro análisis de 18.000 espirometrías realizadas a sujetos entre 20 y 90 años permitió comprobar que la edad, junto con el peso, talla y hábito tabáquico justifican menos del 6% de la variabilidad de las espirometrías, cuando son realizadas con un adecuado control (219). En definitiva, la consecución de espirometrías reproducibles no depende de estas características de los pacientes, cuando son llevadas a cabo por personal experimentado (219).

De una forma todavía más específica, Bellia et al (220) han analizado la calidad de la determinación del FEV₆ en ancianos. Para ello, utilizaron una muestra de 1.531 sujetos de 65 a 100 años incluidos en el estudio multicéntrico “*Salute Respiratoria nell’Anziano, Respiratory Health in the Elderly*” (SaRA) y evaluaron retrospectivamente si era posible determinar el FEV₆ a partir de sus registros espirométricos. Verificaron que en el 82,9% de los casos, se podía obtener este parámetro. Los factores relacionados con la dificultad para alcanzar el FEV₆ fueron el sexo femenino, la edad avanzada, un bajo nivel educativo, la depresión, el deterioro cognitivo y la restricción pulmonar (220). También comprobaron que los registros del FEV₆ cumplían criterios de reproducibilidad en el 91,9% de los casos, evidenciándose una menor reproducibilidad en los hombres de bajo nivel educativo. En cualquier caso, uno de los hallazgos más importantes de este último estudio proviene de la demostración que en ancianos se alcanzan unos mejores criterios de aceptabilidad y reproducibilidad para el FEV₆ que para la FVC (220).

Todos estos datos deberían contribuir a desechar la falsa idea de que es difícil obtener espirometrías de calidad en ancianos e incluso refuerzan el potencial papel del FEV₆ en este grupo de edad.

2. Relación entre FEV₆ y FVC y entre cocientes FEV₁/FEV₆ y FEV₁/FVC

En las figuras 18 y 19, se muestra que el FEV₆ y el cociente FEV₁/FEV₆ mantienen un comportamiento paralelo a la clasificación GOLD, debido a lo que constituyen una alternativa para el reconocimiento de un patrón obstructivo en la espirometría. Ya se ha mencionado que la utilización del FEV₆ como alternativa a la FVC proporciona diversas ventajas técnicas. Disminuye la variabilidad de la maniobra de espiración forzada, puesto que el FEV₆ se mide en el mismo momento en todos los sujetos y no depende del esfuerzo realizado en la finalización de la maniobra. No precisa, por tanto, un estricto control de aceptabilidad de la finalización de la espiración forzada, siempre y cuando alcance los seis segundos, y resulta mejor tolerada por los pacientes. Además, precisa menores requerimientos de *hardware* de los espirómetros, lo que les confiere una mayor portabilidad.

La relación entre el FEV₆ y la FVC y entre el FEV₁/FEV₆ y el cociente FEV₁/FVC ha sido previamente evaluada por diversos estudios (171,177,178), que fundamentalmente han pretendido analizar su rentabilidad diagnóstica como alternativa a la FVC y al FEV₁/FVC. Se ha descrito que para la identificación de obstrucción, el FEV₁/FEV₆ alcanza un 94% de sensibilidad, un 93% de especificidad, un valor predictivo positivo del 89,8% y un valor predictivo negativo del 96,0% (171). En una muestra poblacional del estudio *Burden of Obstructive Lung Disease* (BOLD), con una prevalencia de EPOC del

15,8 %, el cociente FEV_1/FEV_6 alcanzaba una sensibilidad con respecto al FEV_1/FVC del 72,9% y una especificidad del 98,8%, con discordancias en la clasificación hasta en un 5,3% de los sujetos (178). Un reciente metaanálisis, proporciona una visión integrada de los estudios que han analizado la rentabilidad diagnóstica de los dos cocientes (172). Sobre una muestra global de 31.333 participantes (10.171 con obstrucción y 21.162 sin ella), el FEV_1/FEV_6 como alternativa diagnóstica al FEV_1/FVC alcanza una sensibilidad del 89% (IC95%: 83-93%) y una especificidad del 98% (IC95%: 95-99%) (172).

Pese a su utilidad para el diagnóstico, en nuestro estudio se comprueba que existe una mala concordancia entre la clasificación de gravedad de la EPOC basada en el FEV_1 (GOLD) y la realizada en función de los cuartiles del FEV_6 o del cociente FEV_1/FEV_6 (tablas 20 y 21). En definitiva, aunque relacionados, no se trata de parámetros que sigan una distribución completamente paralela, y de ahí proviene su interés pronóstico. Además, cabe especular si reflejan aspectos fisiológicos mínimamente diferentes.

Durante una maniobra de espiración forzada, el FEV_6 corresponde al volumen espirado a los seis segundos, mientras que la FVC supone el volumen total espirado al final de la maniobra, que eventualmente puede durar hasta 10-12 segundos, o más tiempo. Si se tiene en cuenta las porciones de la curva flujo-volumen que se corresponden con estos parámetros, parece razonable suponer que el FEV_6 corresponde principalmente a las vías aéreas de calibre medio-bajo, que son las que tienen una mayor contribución a la resistencia de las vías aéreas. En contraste, la FVC recoge también la última porción de la curva flujo-volumen, en la que se recoge el aire procedente del vaciamiento “a cuentagotas” de las pequeñas vías aéreas. Esto hace que habitualmente la

FVC sea ligeramente superior al FEV₆ y, al margen de la mayor variabilidad originada por la porción final de la curva flujo-volumen, la supuesta “contaminación” con aire procedente de las pequeñas vías puede restarle especificidad en su representación de las vías de calibre medio-bajo.

3. Escaso valor pronóstico de la prueba de broncodilatadores

La visión global de los resultados obtenidos en el presente estudio muestra que la prueba de broncodilatadores tiene un papel pronóstico muy limitado en los pacientes con EPOC. El cambio en el FEV₁ o en la FVC después de la administración de un broncodilatador no fue diferente entre los pacientes que sufrieron exacerbaciones graves de EPOC y los que no las experimentaron (tabla 23). Tampoco se ha detectado una relación entre la reversibilidad bronquial y la tasa anual de ingresos (tabla 25) o el tiempo hasta el primer ingreso. De igual modo, no hemos hallado diferencias en la respuesta a la prueba de broncodilatadores entre los pacientes que fallecieron durante el periodo de seguimiento y los supervivientes (tabla 48), ni en el tiempo de supervivencia (tabla 51). Además, la respuesta a broncodilatadores tampoco se ha relacionado con el desarrollo de cáncer de pulmón (tabla 52).

Sin embargo, la tasa del deterioro anual del FEV₁ post-broncodilatador resultó mayor en los pacientes con EPOC que tenían reversibilidad bronquial que entre los que no la tenían (61 ± 95 vs. 43 ± 84 ml/año, $p=0,049$) (tabla 42). Pese a ello, en el análisis multivariante, no se mantiene como predictor independiente (tabla 46). Entre los factores que contribuyen al deterioro acelerado de la función pulmonar en fumadores se encuentran factores genéticos y hereditarios, infecciones respiratorias en la infancia, la edad de

inicio, intensidad y duración del tabaquismo, la exposición a partículas ambientales (221) y la presencia de hiperrespuesta de las vías aéreas (222). Aunque la reversibilidad y la hiperrespuesta bronquial se asocian en ocasiones, son trastornos fisiopatológicos diferentes y no siempre relacionados. Por este mismo motivo, otros autores también han demostrado que la respuesta a la prueba de broncodilatadores no logra sustituir a la hiperrespuesta bronquial en la predicción de un deterioro más acelerado de la función pulmonar (175).

En otros estudios previos, también se ha destacado el discreto valor pronóstico de la prueba de broncodilatadores en pacientes con EPOC. Hansen et al (223) efectuaron un seguimiento médico durante 11 años a 1.095 pacientes diagnosticados de EPOC en diversos centros de Copenhague. Identificaron como factores de riesgo para mortalidad de cualquier causa a la edad, tabaquismo activo y FEV₁. Evaluaron la reversibilidad bronquial utilizando distintas expresiones del cambio del FEV₁ (absoluto, porcentaje del previo, porcentaje del predicho o ponderado), tanto después de la administración de broncodilatadores como tras un ciclo de 30 mg de prednisona oral al día, durante siete días. En todos los casos, la reversibilidad bronquial no fue retenida como un predictor independiente de mortalidad (223).

Un panel de expertos, no seleccionó a la reversibilidad bronquial como parámetro funcional para monitorizar la evolución de la EPOC por la poca consistencia de los datos que lo sugieren como factor de riesgo y por la variabilidad de la realización e interpretación de la prueba de broncodilatadores (224). Tonnel et al (225) aportan interesante información complementaria sobre este aspecto. Tratan a 921 adultos con EPOC grave con salmeterol y fluticasona durante 12 semanas y verifican en cuáles se produce una respuesta

favorable al tratamiento, definida por una reducción de cuatro o más unidades en la puntuación total del cuestionario respiratorio St. George, por un incremento en la capacidad inspiratoria ≥ 0.15 L o $\geq 10\%$, o por un aumento del $FEV_1 \geq 0.20$ L o $\geq 10\%$ del valor predicho. Comprueban que la ausencia de oxigenoterapia, la disnea leve y la reversibilidad de la capacidad inspiratoria son factores determinantes de la respuesta al tratamiento. Sin embargo, la respuesta del FEV_1 a la prueba de broncodilatadores no predice la evolución de los enfermos (225). Esta incapacidad de la prueba de broncodilatadores para predecir la respuesta al tratamiento en la EPOC también ha sido documentada en otros estudios (226).

4. FEV_6 y FEV_1/FEV_6 como factores de riesgo de mortalidad

Nuestros resultados muestran que el riesgo de fallecimiento de los pacientes con EPOC durante el periodo de seguimiento depende del sexo masculino, de la edad, de la comorbilidad evaluada a través del índice de Charlson, del cociente FEV_1/FVC post-broncodilatador y del cociente FEV_1/FEV_6 post-broncodilatador (tabla 49).

En la tabla 50, se muestran los factores determinantes del tiempo de supervivencia en el análisis crudo. El sexo masculino ya había sido identificado en otros estudios (61), al igual que la edad avanzada (227). El índice de masa corporal (BMI) es un factor pronóstico reconocido, y de hecho se encuentra incluido en el índice BODE (126). Con respecto a los paquetes x año, Oga et al (51) ya habían observado que existe una relación entre el tabaquismo acumulado (paquetes x año) y la mortalidad, también en un análisis univariado. En cuanto a la clasificación GOLD, las curvas de supervivencia obtenidas

(Figura 32) resultan similares a las descritas por Mannino et al (40). Además de estas variables, el índice de Charlson, el FEV₆ y el cociente FEV₁/FEV₆ también son identificados como factores de riesgo de mortalidad. En el caso del FEV₁/FEV₆, se ha optado por agrupar a los pacientes de los cuartiles 3 y 4 (valores por encima de la mediana), debido a su menor tamaño muestral (Figura 33).

Un aspecto limitante de nuestro estudio radica en que no se han incluido en el análisis algunas variables que tienen reconocido valor pronóstico, como la puntuación de la disnea, el número de exacerbaciones previas, la calidad de vida relacionada con la salud, la hiperinsuflación, la hiperrespuesta bronquial, los gases sanguíneos, la hipertensión pulmonar, biomarcadores inflamatorios o la capacidad de ejercicio, evaluada por la distancia recorrida en la prueba de la caminata de seis minutos o por el consumo pico de oxígeno. Las características del diseño de este estudio no permitían recoger sistemáticamente estas variables y garantizar la adecuada calidad de las medidas obtenidas.

En el análisis de tiempo de supervivencia ajustado, se mantienen como variables predictoras de mortalidad la edad, la comorbilidad, el FEV₆ y el cociente FEV₁/FEV₆ (tabla 51).

El papel pronóstico de la edad resulta reconocido en muchos estudios (50-56), que lo identifican estrechamente con la supervivencia estimada de cada sujeto. No obstante, algunos autores sugieren que su contribución también puede venir determinada por otros factores, como el apoyo social, la incapacidad física, la depresión o la calidad de vida (57).

La contribución de la comorbilidad a la evolución de la EPOC resulta cada vez más reconocida (115). El clásico aforismo que considera que estos pacientes “no mueren de EPOC sino que mueren con EPOC”, destaca la importancia de las comorbilidades, especialmente la cardiovascular y, en menor medida, el cáncer de pulmón. Aún reconocida la importancia pronóstica de la comorbilidad, diversos estudios previos no lograban demostrar la existencia de una relación independiente entre el índice de Charlson y la mortalidad en los pacientes con EPOC (54,55). Se ha especulado que estos resultados negativos pueden ser debidos a que asumen una relación lineal entre el índice de Charlson y la mortalidad, cuando ésta es probablemente exponencial. No obstante, en un pequeño estudio sobre pacientes hospitalizados por EPOC se comprobó que el índice de Charlson se asoció de forma independiente a una supervivencia menor (57). En un grupo de pacientes con EPOC muy grave, tratados con oxigenoterapia domiciliaria, el índice de Charlson también ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para muerte (95).

Uno de los hallazgos más llamativos de nuestro estudio, es la identificación del FEV_6 y del cociente FEV_1/FEV_6 (Figura 35) como factores de riesgo independientes de mortalidad, llegando incluso a desplazar al FEV_1 (Figura 34) y al cociente FEV_1/FVC .

La capacidad pronóstica del FEV_6 se podría justificar por tratarse de un parámetro sustituto de la FVC, cuya potencia pronóstica ya fue reconocida en 1846, cuando John Hutchinson creó el primer espirómetro y definió el volumen medido como capacidad vital por su utilidad para predecir la capacidad de vida (228). En ancianos con o sin enfermedad pulmonar, se ha demostrado que una

FVC reducida (y, por tanto, quizá también un FEV₆ reducido) se asocia con una peor supervivencia (229-232). Al margen de la propia enfermedad pulmonar, esta asociación puede ser explicada por la afectación de este parámetro por otras condiciones extrapulmonares, como la insuficiencia cardiaca congestiva, la obesidad o la hemiparesia (233). Enfermedades que afectan directa o indirectamente a la fuerza y resistencia muscular, tales como la diabetes mellitus o el síndrome metabólico, también reducen la FVC (234). A su vez, la cifosis y la osteoporosis, marcadores de fragilidad (235,236), también origina una disminución de la FVC. Además de estas circunstancias, una reducción de la FVC (y, quizá también del FEV₆) podría tener un impacto negativo sobre la supervivencia ya que la menor reserva respiratoria empeora la respuesta a situaciones de estrés, como un infarto de miocardio (237).

En nuestro conocimiento, existe un único estudio previo en el que se compara el valor pronóstico del FEV₆ y de la FVC en población general (238). En un grupo de 1.485 sujetos de 65-98 años, procedentes del estudio SaRA, Pedone et al (238) analizaron la mortalidad a los cinco años. Debido a su carácter poblacional, los ancianos seleccionados presentaban EPOC en un 13% de los casos, hipertensión arterial en el 27%, cardiopatía isquémica en el 11%, diabetes en el 13% y enfermedad cerebrovascular en el 7% de los casos. La FVC fue identificada como factor pronóstico, con una hazard ratio de 1,37 (0,91-2,00) para los valores inferiores con respecto a los iguales o mayores al límite inferior de la normalidad. Sin embargo, el FEV₆ alcanzó una mayor capacidad pronóstica, con una hazard ratio de 1,66 (1,15-2,36) al comparar valores inferiores con iguales o superiores a su límite inferior de la normalidad (238). Además, en un subgrupo de pacientes no fue posible obtener medidas

aceptables y reproducibles de FVC, pero sí del FEV₆, que alcanzó una hazard ratio pronóstica del 3,02 (1,72-5,24) (238).

Las razones por las que el FEV₆ desplaza a la FVC como factor pronóstico no parecen suficientemente aclaradas. Las características técnicas de ambos parámetros pueden tener algún papel, sobre todo si se considera que el FEV₆ es más fácil de determinar en la mayoría de pacientes y que tiene una menor variabilidad. Además, el significado fisiológico de estos volúmenes también puede ser responsable, si se considera, como ya se ha mencionado con anterioridad, que el FEV₆ puede reflejar mejor a las vías aéreas de calibre medio-bajo y estar ajeno a la distorsión originada por la pequeña vía.

La información sobre el valor pronóstico del cociente FEV₁/FEV₆ también es muy limitada. En nuestro conocimiento, existe un único artículo en el que se evalúa en una población general de 1.089 ancianos procedentes del estudio SaRA (239). Una vez ajustada para la edad, sexo, FVC, tabaquismo, BMI y comorbilidad, un valor del FEV₁/FVC menor del límite inferior de la normalidad tiene una hazard ratio para mortalidad de cualquier origen de 1,73 (1,23-2,43), frente a un valor igual o superior al límite inferior de la normalidad (239). Este parámetro también alcanza significación estadística como predictor de mortalidad cardio-respiratoria, pero no para las muertes de origen no cardiopulmonar (239).

Al igual que se ha comentado antes, el cociente FEV₁/FEV₆ puede reflejar el grado de obstrucción y presentar algunas ventajas con respecto al cociente FEV₁/FVC, principalmente derivadas de la menor variabilidad del denominador y de una mejor representación de las vías aéreas de calibre medio o medio-bajo.

5. FEV₆ y FEV₁/FEV₆ como factores de riesgo para ingresos hospitalarios por exacerbación EPOC

La caracterización del FEV₆ y del cociente FEV₁/FEV₆ como factores pronósticos de la EPOC se completa por su identificación como factores de riesgo para el desarrollo de exacerbaciones graves que precisen ingreso hospitalario.

Nuestros datos muestran que el FEV₁/FEV₆ post-broncodilatador es un predictor independiente de sufrir al menos un ingreso hospitalario por exacerbación de EPOC durante el periodo de seguimiento (tabla 24). Además se identifican otros factores de riesgo, como la comorbilidad (índice de Charlson), FEV₁ post-broncodilatador y el cociente FEV₁/FVC post-broncodilatador. A su vez, la tasa anual de ingresos tiene un comportamiento diferenciado según los cuartiles del cociente FEV₁/FEV₆ post-broncodilatador (Figura 24), que resulta un factor independientemente, junto con la comorbilidad (Charlson), el FEV₁ post-broncodilatador, el cociente FEV₁/FVC post-broncodilatador, el índice de paquetes x año, la oxigenoterapia domiciliaria o el uso de agonistas beta-2 adrenérgicos de acción rápida o de N-acetilcisteína (Tabla 26).

Aunque los restantes factores de riesgo serán comentados más adelante, cabe mencionar que cinco estudios previos (240-244) también identificaron a la oxigenoterapia domiciliar como un factor de riesgo para el desarrollo de ingresos hospitalarios. Lau et al (241) describieron que la oxigenoterapia domiciliar se asociaba a un menor tiempo hasta el reingreso y otros autores (240,242,244) refieren que aumenta el riesgo de hospitalización por exacerbación de la EPOC. García-Aymerich et al (243) también sugieren que la

oxigenoterapia se asocia a un mayor riesgo de reingreso por EPOC, aunque en su estudio no alcanzó significación estadística. La identificación del tratamiento con N-acetilcisteína o agonistas beta-2 adrenérgicos de corta duración como factores de riesgo de ingreso hospitalario resulta menos contrastada en estudios previos. Sin embargo, y dadas las características del diseño de nuestro estudio, consideramos que simplemente reflejan una mayor gravedad o peor control de la enfermedad. Nuestro diseño no permite en modo alguno inferir una relación directa entre dichos fármacos y el desarrollo de exacerbaciones graves de la EPOC.

Cuando analizamos el tiempo de supervivencia libre de ingreso por exacerbación de EPOC, el análisis univariante identifica a algunos factores de riesgo habituales, como el sexo, la edad, el consumo acumulado de tabaco (paquetes x año), la comorbilidad (índice de Charlson), la gravedad de la EPOC según la clasificación GOLD y el cociente FEV_1/FVC post-broncodilatador (tabla 27). Sin embargo, el FEV_6 post-broncodilatador y el cociente FEV_1/FEV_6 post-broncodilatador también son identificados como factores de riesgo (tabla 27). Lo que resulta más sorprendente es que en el análisis ajustado, se retenga sólo al FEV_6 post-broncodilatador como único parámetro funcional que constituye un factor de riesgo independiente (*hazard ratio* ajustada: 0,988 [IC95%: 0,979-0,997], $p=0,011$), desplazando al FEV_1 , FEV_1/FVC y FEV_1/FEV_6 (tabla 28).

Además del FEV_6 post-broncodilatador, el análisis multivariante realizado por el modelo de regresión de Cox ajustado retiene como factores de riesgo al sexo, edad, tabaquismo y comorbilidad (tabla 28). La información previa sobre estos factores de riesgo de hospitalización presenta algunas controversias.

En un ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico, se identificó al sexo femenino como un factor que disminuye el riesgo de hospitalización (235). Sin embargo, ni la edad ni el género fueron relacionados con el ingreso por EPOC en el estudio EFRAM, realizado en varios centros de nuestro país (246).

La edad avanzada ha demostrado ser un factor de riesgo para hospitalización en dos estudios (45, 245), pero en otro estudio no se asoció con un mayor riesgo (240). A su vez, en otro estudio se asoció con un menor tiempo hasta el primer reingreso después del alta hospitalaria (241). Connolly et al (247) comprobaron que deficiencias en el cuidado sanitario relacionadas con la edad no predicen readmisión de pacientes con EPOC.

En algunos estudios (240,242,243,248,249), tanto el tabaquismo activo como el pasivo, son identificados como factores de riesgo para hospitalización por exacerbación de EPOC. Incluso, un estudio transversal que evaluaba la exposición previa (y no actual) al tabaquismo pasivo, comprobó que aumentaba el riesgo de reingresos (243). De forma sorprendente, el análisis de regresión logística múltiple de un estudio casos-control mostró que el tabaquismo activo era un factor protector para la hospitalización por EPOC (*odds ratio*: 0,30) (246) y en dos estudios no se identificó asociación entre tabaquismo activo e ingreso hospitalario (240,248).

Diversas comorbilidades, como la sobrecarga del corazón derecho, la cardiopatía isquémica, el fallo ventricular izquierdo o la diabetes mellitus, también fueron seleccionadas como factores de riesgo para ingreso por exacerbación de EPOC en algunos estudios (241,248). Sin embargo, también resulta sorprendente que la presencia de comorbilidad no se asoció

significativamente a ingreso hospitalario en otros cuatro estudios (54,243,250,251).

Sobre este aspecto, nuestros resultados son más contundentes y confirman que el sexo, la edad, el tabaquismo acumulado y la comorbilidad evaluada por el índice de Charlson tienen un impacto real sobre el tiempo hasta el desarrollo de una exacerbación grave de EPOC que precise ingreso hospitalario. Consideramos que el elevado tamaño muestral de nuestro estudio y el amplio periodo de seguimiento, que resultan muy superiores a la mayoría de los estudios referidos, pueden suponer una justificación para la identificación de estos factores de riesgo en nuestro estudio. Además, resulta posible que la propia caracterización de la muestra de pacientes, en la que se incluye un porcentaje menor de sujetos con enfermedad leve, también favorezca nuestros resultados positivos.

El deterioro funcional de los pacientes con EPOC también parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de exacerbaciones graves. Cuatro estudios previos demuestran que un FEV_1 reducido se asocia con un mayor riesgo de ingreso por EPOC (242,243,250,252). Miravittles et al (248) incluso sugieren que el deterioro del FEV_1 podría explicar en parte el riesgo de exacerbaciones e ingresos hospitalarios frecuentes. Nuestros resultados también confirman la importancia de la función pulmonar en la estimación del riesgo de desarrollo de exacerbaciones graves, al identificar al FEV_1 , FEV_6 , FEV_1/FVC y FEV_1/FEV_6 como factores de riesgo. Sin embargo, el análisis multivariante le concede mayor importancia al FEV_6 post-broncodilatador y queda retenido como único parámetro funcional independiente, que justificaría a los anteriores.

En nuestro conocimiento, este hallazgo no había sido referido con anterioridad, entre otros motivos por la falta de evaluación previa de todos estos parámetros funcionales de forma conjunta. La mayor potencia predictiva del FEV₆ podría ser atribuida a algunas características técnicas propias, como son su menor variabilidad inter- e intrasujeto y su mayor consistencia interna. No obstante, también se podría considerar, como ya se ha mencionado con anterioridad, que representa mejor a las vías aéreas de calibre medio-bajo, que son las que más contribuyen a la resistencia al flujo aéreo y resulta menos afectada por alteraciones de las pequeñas vías aéreas.

En cualquier caso, la importancia de estos nuevos parámetros espirométricos en la estimación del riesgo de exacerbaciones se refuerza por su relación con algunas características del primer ingreso hospitalario. El FEV₆ y el FEV₁/FEV₆ se relacionan con el peso atribuido por la suma de todos los grupos relacionados diagnósticos durante el primer ingreso (tablas 31-34), junto con otros muchos factores habituales como el BMI, el nivel de la clasificación GOLD o el cociente FEV₁/FVC post-broncodilatador. La ausencia de parámetros relacionados con la duración de la estancia hospitalaria (tabla 34) creemos que podría ser debida a la protocolización del mismo, por lo que los tiempos de duración de un ingreso suelen resultar más homogéneos.

6. Papel del FEV₆ en la predicción del deterioro anual de la función pulmonar

Como se ha mencionado en la Introducción, la historia natural de la EPOC ha sido definida a partir del descenso anual del FEV₁, y se están realizando

diversos intentos para definir las circunstancias que modifican dicho deterioro, así como para evaluar intervenciones que podrían corregirlo.

En nuestros pacientes con EPOC, comprobamos que el deterioro anual del FEV₁ post-broncodilatador se relaciona con el sexo, la edad y el índice de Charlson, así como con el FEV₁, el FEV₆ y los cocientes FEV₁/FVC y FEV₁/FEV₆ post-broncodilatador (tabla 38). Resulta llamativo, que la relación entre la tasa de deterioro anual del FEV₁ y el índice de paquetes x año no alcanza significación estadística ($p=0,074$) (tabla 38). Consideramos que ello podría ser debido a que es el tabaquismo activo el que se asocia con el deterioro más acelerado de la función pulmonar, mientras que la cantidad de paquetes x año proporciona una estimación del tabaquismo acumulado. Además, se ha demostrado sobradamente que la respuesta inflamatoria desencadenada por el humo del tabaco permanece varios años después de la supresión del hábito (1,3,5), por lo que podría mantener su efecto sobre los mecanismos responsables de la pérdida de función pulmonar.

Además, el análisis univariante muestra una menor tasa de deterioro anual del FEV₁ en los pacientes tratados con agonistas beta-2 adrenérgicos de larga duración (44 ± 86 vs. 64 ± 102 ml/año, $p=0,012$) y con anticolinérgicos de acción prolongada (40 ± 85 vs. 64 ± 97 ml/año, $p=0,002$), mientras que no existen diferencias en función del tratamiento o no con corticosteroides inhalados (Tabla 41).

De todas las variables relacionadas con la tasa de deterioro anual del FEV₁ post-broncodilatador, el análisis de regresión lineal múltiple sólo retuvo como predictores independientes al FEV₆ post-broncodilatador y al tratamiento con anticolinérgicos de larga duración (tabla 46).

En nuestro conocimiento, no existen datos previos sobre el papel del FEV₆ en la estimación del deterioro de la función pulmonar en pacientes con EPOC. Sin embargo, un estudio anterior ha mostrado que el cociente FEV₁/FEV₆ tiene capacidad para predecir el declinar de la función pulmonar en adultos fumadores (175). En un grupo de 2.827 fumadores de 35-60 años reclutados en EEUU y Canadá por el *Lung Health Study* que continuaron fumando tras cinco años de seguimiento, el grado de obstrucción evaluado por el cociente FEV₁/FEV₆ resultó ser un predictor independiente del deterioro anual del FEV₁, además de la edad, el género masculino, el número de cigarrillos/día, la respuesta a los broncodilatadores y la reactividad a la metacolina (175). En dicho estudio, no se evaluó la capacidad predictiva del FEV₆.

No obstante, consideramos que el significado clínico de este hallazgo es muy limitado. Cualquiera que sea el parámetro funcional seleccionado, su relación con el deterioro del FEV₁ mostrará esencialmente el margen de caída a priori. Es decir, aquellos pacientes con valores elevados de FEV₆, FEV₁ o del cociente FEV₁/FEV₆ tendrán un mayor margen de deterioro de la función pulmonar y, por tanto, su caída podría resultar más acusada. En los casos de compromiso funcional importante, el margen de deterioro resultará menor y, en consecuencia, el ritmo de pérdida funcional se atenuará.

Otra cuestión también secundaria es la selección del tratamiento con anticolinérgicos de larga duración como factores protectores para el deterioro de la función pulmonar. El posible impacto de los fármacos anticolinérgicos sobre el deterioro funcional de la EPOC viene siendo discutido desde hace ya varias décadas. Enright et al (175) ya demostraron que la adición del tratamiento con bromuro de ipratropio a la intervención sobre el tabaquismo se

asocia a una menor caída del FEV₁. Sin embargo, las expectativas más optimistas se frustraron con la publicación de los resultados del ensayo clínico UPLIFT, en el que 5.993 pacientes con EPOC fueron aleatorizados en dos ramas de tratamiento, en las que además de su tratamiento convencional se añadía bromuro de tiotropio o placebo, y seguidos durante cuatro años (208). Los resultados mostraron que aunque tiotropio induce una mejoría de la función pulmonar, no tiene un efecto significativo sobre su deterioro anual. Pese a todo, la publicación de un análisis parcial del mismo ensayo, ha reabierto esta polémica al demostrar que el tiotropio sí parece atenuar el deterioro anual del FEV₁ en pacientes con EPOC moderada (253). No obstante, ya se mencionó anteriormente, que nuestro estudio no está diseñado para interpretar el efecto de tratamiento alguno sobre la evolución de la EPOC.

6. Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de pulmón

Se ha establecido que la EPOC es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer de pulmón (254-256). Diversos estudios han constituido la base para tal afirmación. Por ejemplo, se ha descrito que la incidencia de cáncer de pulmón es entre dos y cinco veces superior en los pacientes fumadores con bronquitis crónica o enfisema, comparados con una población de fumadores sin EPOC (257-259). Por otro lado, se ha demostrado también un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de pulmón con el incremento del grado de obstrucción de la vía aérea. Así, los fumadores con obstrucción tienen un riesgo más elevado de desarrollar una neoplasia pulmonar que los fumadores sin obstrucción (258, 260).

Los mecanismos por los cuales la EPOC aumenta el riesgo de aparición de neoplasias no son bien conocidos. Se acepta que la inflamación crónica probablemente desempeña un papel clave. Estudios experimentales han puesto de manifiesto que el humo de los cigarrillos aumenta la expresión de ciertas citocinas inflamatorias (261,262). Algunas de estas citocinas pueden inhibir la apoptosis, interferir en los mecanismos de reparación celular y promover la angiogénesis. Estos hechos pueden favorecer el proceso de mutación celular y, mediante la creación de un ambiente proangiogénico, facilitar el crecimiento y la diseminación tumoral.

Otro de los factores que pueden contribuir al desarrollo de neoplasias en la EPOC es la sobreexpresión, inducida por la hipoxia, del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). El VEGF es uno de los más potentes reguladores que intervienen en el proceso de angiogénesis. Diversos estudios realizados en pacientes con EPOC han mostrado que los valores de VEGF estaban aumentados en el árbol bronquial, los macrófagos alveolares y las células musculares lisas de la vía aérea (263). Del mismo modo, en pacientes con cáncer de pulmón los valores de VEGF también estaban elevados a nivel sérico (263).

Un tercer mecanismo implicado es el aumento del estrés oxidativo, característico de los pacientes con EPOC (264,265). El exceso de producción de oxidantes, no neutralizado por los sistemas antioxidantes tisulares, induce modificaciones estructurales en la célula que dan lugar al desarrollo de neoplasias (266).

Por la mencionada relación entre la EPOC y el desarrollo de un carcinoma broncogénico, hemos tratado de identificar los factores de riesgo para que un paciente con EPOC sufra un cáncer de pulmón.

De los nuevos parámetros espirométricos analizados, nuestros datos muestran que el desarrollo de un cáncer de pulmón es más frecuente entre los pacientes con EPOC que tienen valores más bajos del cociente FEV_1/FEV_6 post-broncodilatador (Tabla 52). Sin embargo, ni el FEV_6 ni el cociente FEV_1/FEV_6 son retenidos como factores de riesgo independiente para el desarrollo de un cáncer de pulmón (Tabla 53).

Sin embargo, sí hemos podido identificar otras variables que incrementan las posibilidades de sufrir un cáncer de pulmón (Tabla 43). Resulta más frecuente en el sexo masculino, al igual que se ha descrito por otros estudios (267). Un índice de masa corporal (BMI) reducido aumenta el riesgo de desarrollar un carcinoma broncogénico. Este hallazgo podría ser desde una manifestación inicial de la propia evolución de la neoplasia, hasta un factor relacionado con el tabaquismo activo o un reflejo indirecto del incremento del tono inflamatorio basal y, sobre todo, del estrés oxidativo de la EPOC (268-270).

También identificamos a la comorbilidad, evaluada a través del índice de Charlson, como un factor de riesgo oncológico. De hecho, se ha comprobado que los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón que también tienen una EPOC presentan con mayor frecuencia hipertensión arterial o nemonía previa (267). La relación entre la utilización de agonistas beta-2 adrenérgicos de corta duración y el desarrollo de cáncer de pulmón resulta difícil de explicar en función de nuestros datos. Podría especularse si es un reflejo de un peor

control de la enfermedad y, por tanto, de una mayor agudización y niveles de estrés oxidativo e inflamación (270). También se podría plantear si supone una manifestación inicial del desarrollo del cáncer, que origina un notable incremento de la disnea (271).

En cuanto a los datos funcionales, hemos podido demostrar que un cociente FEV_1/FVC post-broncodilatador reducido aumenta el riesgo de los pacientes con EPOC de presentar un cáncer de pulmón. Este hallazgo, concordante con lo descrito por Mannino et al (119), relaciona la carcinogénesis con la intensidad de la obstrucción bronquial. La pérdida de relación con el FEV_1 probablemente se deba a que la asociación EPOC-cáncer está mediada por el desarrollo de una inflamación crónica basal (115,272,273). Esto también justifica la pérdida de relación con el tabaquismo activo, que ha sido igualmente detectada en otros estudios (13), dado que resulta conocido que la respuesta inflamatoria excesiva al humo del tabaco persiste años después del abandono del mismo.

VI. CONCLUSIONES

1. El cociente FEV_1/FEV_6 post-broncodilatador es un factor de riesgo independiente de hospitalización por exacerbación de EPOC en pacientes con enfermedad leve-muy grave. Se relaciona tanto con el riesgo de ingreso, como con la tasa anual de ingresos así como con el tiempo libre hasta el primer ingreso.
2. En pacientes con EPOC, el cociente FEV_1/FEV_6 post-broncodilatador también se identifica como factor de riesgo independiente para mortalidad, manteniendo relación tanto con el riesgo de fallecimiento como con el tiempo de supervivencia.
3. Por el contrario, el cociente FEV_1/FEV_6 post-broncodilatador no se relaciona con la tasa de deterioro anual de la función pulmonar de enfermos ya diagnosticados de EPOC.
4. El valor absoluto del FEV_6 post-broncodilatador sí resulta ser un factor predictor independiente de la tasa de deterioro anual de la función pulmonar en pacientes con EPOC. Además, también alcanza una relación con el tiempo hasta el primer ingreso hospitalario y con el tiempo de supervivencia de estos enfermos.

5. Los cuartiles de distribución del cociente FEV_1/FEV_6 y del FEV_6 mantienen una concordancia muy pobre con los niveles de gravedad de la EPOC según la clasificación GOLD. Esta discordancia, junto con su capacidad pronóstica ya referida, sugiere que probablemente aportan información sobre aspectos funcionales complementarios.
6. Un 8,9% de pacientes diagnosticados de EPOC según criterios GOLD, tienen un cociente FEV_1/FEV_6 post-broncodilatador normal. Pese a no identificarse diferencias en sus características clínicas ni en su deterioro funcional, estos enfermos presentan un mejor pronóstico, con menos hospitalizaciones y mortalidad, que los restantes pacientes con EPOC.
7. Al igual que sucede con otros parámetros espirométricos, el FEV_6 y el cociente FEV_1/FEV_6 alcanzan una mayor capacidad pronóstica en los enfermos con EPOC que los valores pre-broncodilatadores.
8. En la estimación del riesgo de algunas de las variables pronósticas analizadas en este estudio, el FEV_6 alcanza una mayor potencia estadística que la FVC. Es posible que la mayor consistencia interna y menor variabilidad del primer parámetro contribuya a explicar, al menos parcialmente, este hallazgo. No obstante, también cabe especular si el FEV_6 representa con mayor precisión el comportamiento de las vías

aéreas de calibre medio-bajo, mientras que la FVC está parcialmente influenciada por las pequeñas vías aéreas.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Mannino DM. COPD. Epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. *Chest* 2002; 121: 121-6s.
2. Wedzicha JA The heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55: 631-2.
3. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003 ; 22: 672-88.
4. Petty TL. COPD in perspective. *Chest* 2002; 121: 116-20s.
5. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLB/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
6. Peces-Barba G, Barberá JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y seguimiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 271-81.
7. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-46.
8. American Thoracic Society COPD: Definitions, epidemiology, pathophysiology, diagnosis and staging. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S78-S105.
9. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995; 8: 1398-420.
10. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004; 59: 1-232s.
11. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk DI, Balter M, et al. State of the Art Compendium: Canadian Thoracic Society 154 recommendations for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2004; 11: 7-59.
12. O'Donnell DF, Hernandez P, Aaron S, Bourbeau J, Marciniuk DI, Hodder R. Canadian Thoracic Society recommendations for management of COPD-2003. *Can Respir J* 2003; 10: 11-33A.
13. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE; Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233-9.

14. Celli BR. Monitoring the progression of chronic obstructive pulmonary disease: time for a new stage system. *Eur Respir J* 1999; 9: 165-8.
15. Marín JM. ¿Cómo evaluar la gravedad real de la EPOC?. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 235-45.
16. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532-55.
17. Becklake MR. Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: S85-S91.
18. Antó JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 17: 982-94.
19. Sunyer J Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Eur Respir J* 2001; 17: 1024-33.
20. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272: 1497-505.
21. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AS. Smoking cessation: effects on symptoms, spirometry and future trends in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 381-90.
22. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 675-9.
23. Petty TL. Scope of the COPD problem in North America. Early studies of prevalence and NHANES III data: basis for early identification and intervention. *Chest* 2000; 117: 326-31s.
24. Rennard S, Decramer M, Calverley PM, Pride NB, Soriano JB, Vermeire PA, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J* 2002; 20: 799-805.
25. Eisner MA, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Pérez-Padilla R, Postma D et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 693-718.
26. Calverley P, Bellamy D. The challenge of providing better care for patients with chronic obstructive pulmonary disease: the poor relation of airways obstruction?. *Thorax* 2000; 55: 78-82.

27. Comité científico del estudio IBERPOC. Proyecto IBERPOC: un estudio epidemiológico de la EPOC en España. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 293-9.
28. Miravittles M, Sobradillo V, Villasante C, Gabriel R, Masa JF, Jimenez CA, Fernandez-Fau L, Viejo JL. Estudio epidemiológico de la EPOC en España (IBERPOC): reclutamiento y trabajo de campo. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 152-8.
29. Sobradillo V, Miravittles M, Jimenez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 159-66.
30. Sobradillo VI Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz C, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000; 118: 981-9.
31. Ancochea J, Badiola C, Duran-Tauleria E, García Río F, Miravittles M, Muñoz L, Sobradillo V y col. Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España. *Arch Bronconeumol* 2009; 45: 41-7.
32. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily live activities. *Thorax* 2009; 64:863-8.
33. Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, Duran-Tauleria E, Muñoz L et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997-2007. *Eur Respir J* 2010; 36:758-65.
34. European Respiratory Society. *European Lung White Book*. Huddersfield: European Respiratory Society Journals, 2003.
35. Murray CJ, López AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-504.
36. López AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. The Global Burden of COPD: Future COPD projections. *Eur Respir J* 2006; 27: 397-412.
37. Mathers CD, Roncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLOS Med* 2006; 3: 2011-30.
38. Decramer M, Gosselink R, Rutten-Van Mölken M, Buffels J, Van Schayck O, Genevois P, et al. Assessment of progression of COPD: report of a workshop. *Thorax* 2005; 60: 335-4.
39. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br J Med* 1977; 1: 1645-8.

40. Mannino DM, Buist AS, Petty TL, Enright PL, Redd SC. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study. *Thorax* 2003; 58: 388-93.
41. Marin JM. Viejos y nuevos criterios para clasificar la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2004; 40(Supl 6): 9-15.
42. O'Donnell DE. Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD. Is spirometry useful?. *Chest* 2000; 117: 42S-47S.
43. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925-31.
44. Moreno A, Montón C, Belmonte Y, Gallego M, Pomares X, Real J. Causas de muerte en pacientes con EPOC grave. Factores pronósticos. *Arch Bronconeumol* 2009; 45: 181-6.
45. Burrows B, Earle RH. Prediction of survival in patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99: 865-71.
46. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-8.
47. Katelaars CAJ, Schlösser MA, Mostert R, Huyer Abu-Saad H, Halfens RJG, Wouters EFM. Determinants of health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 39-43.
48. Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, Petersen HV, Picchi MA, Coultas DB. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2653-8.
49. Albalak R, Frisancho AR, Keeler GJ. Domestic biomass fuel combustion and chronic bronchitis in two rural Bolivian villages. *Thorax* 1999; 54: 1404-8.
50. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 14-20.
51. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 544-9.
52. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T, on behalf of the Kansai COPD Registry and Research Group in Japan. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121: 1434-40.
53. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959-67

54. Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters E. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124: 459-67.
55. Antonelli-Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, Rapiti E, Nardecchia B, Pistelli R. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 2794-800.
56. Yohannes AM, Connolly MJ. Effect of dichotomising age in multivariate model analysis. *Thorax* 2006; 61: 548.
57. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002; 121: 1441-8.
58. Davis RM, Novotny TE. Changes in risk factors: the epidemiology of cigarette smoking on chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: S82-S4.
59. Chen Y, Horne SL, Dosman JA. Increased susceptibility to lung dysfunction in female smokers. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1224-30.
60. Bjerg AM, Andersen PK, Lange P, Vestbo J. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur Respir J* 1997; 10: 822-7.
61. Machado MC, Krishnan JA, Buist SA, Bilderback AL, Fazolo GP, Santarosa MG, et al. Sex differences in survival of oxygen-dependent patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 524-9.
62. Strom K. Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving long-term domiciliary oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 585-91.
63. Medical Research Council Working Party. Report of long-term oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 36: 752-8.
64. Chailleux E, Laaban J-P, Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy: data from ANTADIR observatory. *Chest* 2003; 123: 1460-6.
65. Mannino D. Women and chronic obstructive pulmonary disease. Does sex influence survival?. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 488-9.
66. Di Marco F, Verga M, Reggente M, Maria CF, Santus P, Blasi F, et al. Anxiety and depression in COPD patients: the roles of gender and disease severity. *Respir Med* 2006; 100: 1767-74.

67. Vermeeren MA, Creutzberg EC, Schols AM, Postma DS, Pieters WR, et al. Prevalence of nutritional depletion in a large outpatient population of patients with COPD. *Respir Med* 2006; 100: 1349-55.
68. Ramírez-Venegas A, Sansores RH, Pérez-Padilla R, Regalado J, Velázquez A, Sánchez C, et al. Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease due to biomass smoke and tobacco. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 393-7.
69. Fletcher CM, Peto R, Tinker C, Speizer FE. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. New York, Toronto: Oxford University Press; 1976.
70. Peto R, Speizer FE, Cochrane AL. The relevance in adults of airflow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 491-500.
71. Ebi-Kryston KL. Respiratory symptoms and pulmonary function as predictors of 10 year mortality from respiratory disease, cardiovascular disease, and all cause in the Whitehall study. *J Clin Epidemiol*.1988; 41: 251-60.
72. Wiles FJ, Hnizdo E. Relevance of airflow obstruction and mucus hypersecretion to mortality. *Respir Med* 1991; 85: 27-35.
73. Vollmer WM, McCamant LE, Johnson LR, Buist AS. Respiratory symptoms, lung function, and mortality in a screening center cohort. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1157-69.
74. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. The relation of ventilatory impairment and of chronic mucus hypersecretion to mortality from obstructive lung disease and from all causes. *Thorax* 1990; 45: 579-85.
75. Pistelli R, Lange P, Miller DL. Determinants of prognosis of COPD in the elderly: mucus hypersecretion, infections, cardiovascular comorbidity. *Eur Respir J* 2003; 21 (Suppl 40): 10-4.
76. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur Respir J* 1995; 8: 1333-8.
77. Martínez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1326-34.
78. Engström CP, Persson LO, Larson S, Ryden A, Sullivan M. Functional status and well being in chronic obstructive pulmonary disease with regard to clinical parameters and smoking: a descriptive and comparative study. *Thorax* 1996; 51: 825-30.
79. Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades R, Khalaf A, Aguar MC, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life: the quality

- of life of chronic obstructive pulmonary disease study group. *Ann Intern Med* 1997; 127: 1072-9.
80. Kauffmann F, Annesi I, Chwalow J. Validity of subjective assessment of changes in respiratory health status: a 30 year epidemiological study of workers in Paris. *Eur Respir J* 1997; 10: 2508-14.
 81. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1418-22.
 82. Soler JJ, Sánchez L, Román P, Martínez MA, Perpiña M. Risk factors of emergency care and admissions in COPD patients with high consumption of health resources. *Resp Med* 2004; 98: 318-29.
 83. Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, Brondum E, et al. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. *Respir Res* 2006; 7: 109.
 84. Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, García-Aymerich J, Alonso J, Félez M. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 680-5.
 85. Gerardi DA, Lovett L, Benoit-Connors ML, Readrdon JZ, ZuWallack RL. Variables related to increased mortality following out-patient pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 1996; 9: 431-5.
 86. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Capelastegui A. A simple score for assessing stable chronic obstructive pulmonary disease. *QJM* 2006;99:751-9.
 87. Soler Cataluña JJ. El papel de las exacerbaciones en la historia natural de la EPOC. *Arch Bronconeumol*.2007; 43: 55-8.
 88. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Pehlivan E, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 234-41
 89. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574-580.
 90. Man P, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61: 849-53
 91. Garcia-Rio F, Miravittles M, Soriano JB, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respir Res* 2010; 11: 63.

92. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal T. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1856-61.
93. Schols AMWJ, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1791-7.
94. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 961-6.
95. Martí S, Muñoz X, Ríos J, Morell F, Ferrer J. Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. *Eur Respir J* 2006; 27: 689-96.
96. Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL, Tofteng CL, Vestbo J, Lange P. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2002; 20: 539-44.
97. Soler JJ, Sánchez L, Román P, Martínez MA, Perpiñá M. Prevalencia de la desnutrición en pacientes ambulatorios con enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 250-8.
98. Coronell C, Orozco-Levi M, Ramírez-Sarmiento A, Martínez-Llorens J, Broquetas J, Gea J. Prevalencia de la desnutrición en pacientes ambulatorios con enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 580-4.
99. Engelen MPKJ, Schols AMWJ, Baken WC, Wesseling GJ, Wouter EFM. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in an outpatient population with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1994; 7: 1793-7.
100. Baarends EM, Schols AM, Mosstert R, Wouters EF. Peak exercise response in relation to tissue depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 2807-13.
101. Sahebajami H, Sathianpitayakul E. Influence of body weight on the severity of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 886-90.
102. Shoup R, Dalsky G, Warner S, Davis M, Connors M, Khan M, et al. Body composition and health-related quality of life in patients with obstructive airways disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 1576-80.
103. Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, LeBlanch P, Jobin J, Carrier G, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass

- index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 809-13.
104. Schols AMWJ, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 53-9.
 105. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample. Findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 79-83.
 106. Girón R, Matesanz C, García-Río F, de Santiago E, Mancha A, Rodríguez-Salvanés F et al. Nutricional state during COPD exacerbation: clinical and prognostic implications. *Ann Nutr Metab* 2009; 54: 52-8.
 107. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233-9.
 108. McGarvey LP, John M, Anderson JE, Zvarich M, Wise R. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH clinical endpoint committee. *Torax* 2007; 62: 411-5.
 109. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease and increased risk of cardiovascular disease? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514-9.
 110. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T, ANTADIR Observatory Group. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 2005; 128: 1201-8.
 111. Postma DS, Burema J, Gimeno F, May JF, Smit JM, Steenhuis EJ, et al. Prognosis in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 357-67.
 112. Boushy SF, Thompson HK, North LB, Beale AR, Snow TR. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 1373-83.
 113. Soriano JB, Izquierdo JL. EPOC en la vida y la muerte. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 421-2.
 114. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1245-51.
 115. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28: 1245-57.

116. Burrows B, Earle RH. Prediction of survival in patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99: 865-71.
117. Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a 15-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 895-902.
118. Anthonisen NR. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease: results from multicenter clinical trials. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: S95-S9.
119. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1475-80.
120. Fletcher CM, Peto R, Tinker C, Speizer FE. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. New York, Toronto: Oxford University Press; 1976.
121. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000; 356: 1313-7.
122. Vestbo J, Hansen EF. Airway hyperresponsiveness and COPD mortality. *Thorax* 2001; 56(Suppl 2): 11-4
123. Díaz O, Villafranca C, Ghezzi H, Borzone G, Leiva A, Milic-Emili J, et al. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without expiratory flow limitations at rest. *Eur Respir J* 2000; 16: 269-75.
124. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 770-7.
125. Casanova C, Cote C, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marín JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 591-7.
126. Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-12.
127. Timms RM, Khaja FU, Williams GW. The nocturnal oxygen trial group. Haemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1985; 102: 29-36.
128. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammossesr M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 493-6.

129. Tobiasz M, Sliwiński P, Hawrytiewicz I, Patasiewicz G, Zieliński J. Pulmonary haemodynamics after 6 years of oxygen therapy in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: A255.
130. García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Thorax* 2006; 61: 772-8.
131. Skwarki K, MacNee W, Wraith PK, Sliwinski P, Zielinski J. Predictors of survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with long-term oxygen therapy. *Chest* 1991; 100: 1522-7.
132. Strom K. Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving long-term domiciliary oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 585-91.
133. Keller R, Ragaz A, Borer P. Predictors of early mortality in patients with long-term oxygen home therapy. *Respiration* 1985; 48: 216-21.
134. Cooper CB, Waterhouse J, Howard P. Twelve year clinical study of patients with hypoxic cor pulmonale given long-term domiciliary oxygen therapy. *Thorax* 1987; 42: 105-10.
135. Aida A, Miyamoto K, Nishimura M, Aiba M, Kira S, Kawakami K, et al. Prognostic value of hypercapnia in patients with chronic respiratory failure during long-term oxygen therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 188-93.
136. Neff T, Petty TL. Tolerance and survival in severe chronic hypercapnia. *Arch Intern Med* 1972; 129: 591-6.
137. Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, Rabinowitz M, Diener CF. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1972; 286: 912-8.
138. Cooper R, Ghali J, Simmons BE, Castaner A. Elevated pulmonary artery pressure. *Chest* 1991; 99: 112-20.
139. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier CI. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995; 107: 1193-8.
140. Burgess MI, Mogulkoc N, Bright-Thomas RJ, Bishop P, Egan JJ, Ray SG. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 633-9.
141. Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, Di Napoli A, Basso S, Pagliari G, et al. Electrocardiographic signs of chronic cor pulmonale: a negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 1999; 99: 1600-5.

142. Nici L. Mechanisms and measures of exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21: 693-704.
143. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. Exercise capacity deterioration in patients with COPD. Longitudinal evaluation over 5 years. *Chest* 2005; 128: 62-9.
144. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 28-33.
145. López Varela MV, Anido T, Larrosa M. Estado funcional y supervivencia de los pacientes con EPOC tras rehabilitación respiratoria. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 434-9.
146. Cahalin L, Pappagianopoulos P, Prevost S, Wain J, Ginns L. The relationship of the 6-min walk test to maximal oxygen consumption in transplant candidates with end-stage lung disease. *Chest* 1995; 108: 452-9.
147. Casanova C, Cote CG, Marín JM, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, Méndez R, et al. The six-minute walk distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 535-40.
148. Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 630-6.
149. Cote CG, Pinto-Plata VM, Marin JM, Nekach H, Dordelly LJ, Celli BR. The modified BODE index: validation with mortality in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 1269-74.
150. Lopez-Campos JL, Cejudao P, Marquez E, Ortega F, Quintana E, Carmona C, Barrot E. Modified BODE indexes: agreement between multidimensional prognostic systems based on oxygen uptake. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010; 5: 133-40.
151. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med* 2009; 103: 692-9.
152. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Antó JM, Agustí AG et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009; 374: 704-11.
153. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-36.
154. Niewoehner DE. Structure-function relationships: the pathophysiology of airflow obstruction. En: Stockley R, Rennard S, Rabe K, Celli B, editors. Chronic

- obstructive pulmonary disease. Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd., 2007; 3-19.
155. Corne S, Anthonisen NR. Lung-function testing in chronic obstructive pulmonary disease. En: Stockley R, Rennard S, Rabe K, Celli B, editors. Chronic obstructive pulmonary disease. Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd., 2007; 256-69.
 156. Macklen PT. Mechanical factors determinig maximun bronchoconstriction. *Eur Respir J* 1989 (Supl 6): 516-9s.
 157. Pride NB. Test of forced expiration and inspiration. *Clin Chest Med* 2001; 22: 599-622.
 158. O'Donnell DE. Assessment of bronchodilatador efficacy in symptomatic COPD. Is spirometry useful? *Chest* 2000; 117:42-7s.
 159. Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-46.
 160. Zieliński J, Bednarek M. Early detection of COPD in a high-risk population using spirometric screening. *Chest* 2001; 119: 731-6.
 161. Anthonisen NR, Wright EC, IPPB trial group. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 814-9.
 162. Taube C, Kannies F, Grönke L, Richter K, Mücke M, Paasch K et al. Reproducibility of forced inspiratory and expiratory volumes after bronchodilatation in patients with COPD or asthma. *Respir Med* 2003; 97: 568-77.
 163. Ferguson GT. Why does the lung hyperinflation? *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 176-9.
 164. Leith DE, Brown R. Human lung volumes and the mechanisms that set them. *Eur Respir J* 1999; 13: 468-72.
 165. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 770-7.
 166. Gibson GJ. Pulmonary hyperinflation a clinical overview. *Eur Respir J* 1996; 9: 2640-9.
 167. O'Donnell DE, Lam MIU, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 542-9.
 168. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 180-4.
 169. Gelb AF, Williams AJ, Zamel N. Spirometry: FEV1 vs FEF25-75 percent. *Chest* 1983;84:473-4.

170. Swanney MP, Jensen RL, Crichton DA, Beckert LE, Cardno LA, Crapo RO. FEV₆ is an acceptable surrogate for FVC in the spirometric diagnosis of airway obstruction and restriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 917-9
171. Vandevorde J, Verbanck S, Schuermans D, Kartounian J, Vincken W. FEV₁/FEV₆ and FEV₆ as an alternative for FEV₁/FVC and FVC in the spirometric detection of airway obstruction and restriction. *Chest* 2005; 127: 1560-4.
172. Jing JY, Huang TC, Cui W, Xu F, Shen HH. Should FEV₁/FEV₆ replace FEV₁/FVC ratio to detect airway Obstruction?. A metaanalysis. *Chest* 2009; 135: 991-8.
173. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 179-87.
174. García-Río F, Pino JM, Dorgham, A, Alonso A, Villamor J Spirometric reference equations for European females and males aged 65–85 yrs. *Eur Respir J* 2004; 24: 397-405.
175. Enright PL, Connett JE, Bailey WC. The FEV₁/FEV₆ predicts lung function decline in adult smokers. *Respir Med* 2002; 96: 444-9.
176. Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, Higgins MW. Office spirometry for lung health assessment in adults: a consensus statement from the National Lung Health Education Program. *Chest* 2000; 117: 1146–61
177. Akpinar-Elci M, Fedan KB, Enright PL. FEV₆ as a surrogate for FVC in detecting airways obstruction and restriction in the workplace. *Eur Respir J* 2006; 27: 374-7.
178. Lamprecht B, Schirnhofer L, Tiefenbacher F, Kaiser B, Buist SA, Studnicka M, Enright P. Six-second spirometry for detection of airway obstruction. A population-based study in Austria. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 460-4.
179. Represas Represas C, Botana Rial M, Leiro Fernández V, González Silva AI, del Campo Pérez V, Fernández-Villar A. Validación del dispositivo portátil COPD-6 para la detección de patologías obstructivas de la vía aérea. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 426-32
180. Vandevorde J, Verbanck S, Schuermans D, Kartounian J, Vincken W. Obstructive and restrictive spirometric patterns: fixed cut-offs for FEV₁/FEV₆ and FEV₆. *Eur Respir J* 2006; 27: 378-83.
181. Sorino C, Sherrill D, Guerra S, Pedone G, Augugliaro N, Scichilone S et al. Prognostic value of FEV₁/FEV₆ in elderly people. *Eur Respir J* 2009; 35 (Suppl): 310s.

182. de Marco R, Accordini S, Antò JM, Gislason T, Heinrich J, Janson C, Jarvis D, Künzli N, Leynaert B, Marcon A, Sunyer J, Svanes C, Wjst M, Burney P. Long-term outcomes in mild/moderate chronic obstructive pulmonary disease in the European community respiratory health survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 956-63.
183. American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 154: 1107-36.
184. Clasificación Internacional de Enfermedades. 9ª Revisión. Modificación Clínica. (CIE-9-MC). 5ª Edición. Madrid, Ministerio de Sanidad y Consumo, 2006.
185. Sanchís Aldás J, Casan Clarà P, Castillo Gómez J, González Mangado N, Palenciano Ballesteros L, Roca Torrent J. Espirometria forzada. En: Caminero Luna JA, Fernández Fau L, eds. *Recomendaciones SEPAR*. Barcelona, Doyma, 1998: 1-18.
186. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 16 (Suppl. 3): 5-40.
187. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Bugos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force. Standardization of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-38.
188. Roca J, Sanchis J, Agusti-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodríguez-Roisin R, et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22: 217-24.
189. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 179-87.
190. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532-55.
191. Rivero Cuadrado A. Análisis y desarrollo de los GRD en el Sistema Nacional de Salud. Madrid, Ministerio de Sanidad y Consumo, 1998.
192. All Patient Diagnosis Related Groups (APDRGs) Versión 21.0. Definitions Manual. 3M Health Information Systems, 2003.

193. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-83.
194. Charlson ME, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1245-51.
195. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-76.
196. Pérez López C. Métodos estadísticos avanzados con SPSS. Madrid, Thomson Editores, 2005.
197. Schermer TRJ, Smeele IJM, Thoonen BPA, Lucas AEM, Grootens JG, van Boxem TJ, et al. Current clinical guideline definitions of airflow obstruction and COPD overdiagnosis in primary care. *Eur Respir J* 2008; 32: 945-52.
198. García Río F, Romero Ribate R, Casitas Mateo. Diagnóstico de la EPOC. Controversias. En: Actualizaciones en la EPOC. Alvaro Alvarez D, De Lucas Ramos P, eds. Madrid, ERGON, 2010: 31-44.
199. Cerveri I, Corsico AG, Accordini S, Niniano R, Ansaldo E, Antó JM, et al. Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC, 70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax* 2008; 63: 1040-5.
200. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, Pedersen OF, Crapo RO, Miller MR, et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax* 2008; 63: 1046-51.
201. Roberts SD, Farber MO, Knox KS, Phillips GS, Bhatt NY, Mastronarde JG, Wood KL. FEV1/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. *Chest* 2006; 130: 200-6.
202. Garcia-Rio F, Soriano JB, Miravittles M, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Subjects "over-diagnosed" as COPD by the 0.7 fixed ratio have a poor health-related quality of life. *Chest* 2011 (en prensa). PMID: 21183609.
203. Izquierdo Alonso JL, Rodríguez González-Moro JM, de Lucas Ramos P, Martín Centeno A, Gobartt Vázquez E. ¿Ha cambiado el manejo de la EPOC en España?. Resultados de un estudio multicéntrico comunitario (VICE). *Rev Clin Esp* 2008; 208 : 18-25
204. Esteban C, Moraza J, Aburto M, Quintana JM, Capelastegui A. Descripción de una muestra de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

atendidos en las consultas del área de neumología dependientes de un hospital. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 485-90.

205. de Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Molina París J, Bellón Cano JM, Rodríguez González-Moro JM, de Lucas Ramos P. Factores determinantes de la prescripción farmacológica en los pacientes con EPOC estable. Resultados de un estudio multicéntrico español (IDENTEPOC) *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 63-70.
206. Miravittles M, Alvarez-Sala JL, Lamarca R, Ferrer M, Masa F, Vereá H, Zalacain R, Murio C, Ros F. Treatment and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Qual Life Res* 2002; 11: 329-38.
207. Miravittles M, Calle M, Alvarez-Gutierrez F, Gobartt E, López F, Martín A. Exacerbations, hospital admissions and impaired health status in chronic obstructive pulmonary disease. *Qual Life Res* 2006 ; 15: 471-80.
208. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-54.
209. Effing TW, Kerstjens HA, Monninkhof EM, van der Valk PD, Wouters EF, Postma DS, Zielhuis GA, van der Palen J. Definitions of exacerbations: does it really matter in clinical trials on COPD? *Chest* 2009; 136: 918-23.
210. Caramori G, Adcock IM, Papi A. Clinical definition of COPD exacerbations and classification of their severity. *South Med J* 2009; 102: 277-82.
211. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA. antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
212. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117 (Suppl 2): 398S-401S.
213. Pauwels R, Calverley P, Buist AS, Rennard S, Fukuchi Y, Stahl E, Löfdahl CG. COPD exacerbations: the importance of a standard definition. *Respir Med* 2004; 98: 99-107.
214. Calverley P, Pauwels Daggar R, Lofdahl CG, Svensson K, Highenbottam T, Carlson LG, et al. Relationship between respiratory symptoms and medical treatment in exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 406–13.
215. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* 2003; 41 (Suppl.): 46s-53
216. Makris D, Bouros D. COPD exacerbation: lost in translation. *BMC Pulm Med* 2009; 9: 6.

217. Patel I. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: definition, aetiology and management. *Clin Med* 2009; 9: 170-3.
218. Bellia V, Pistelli R, Catalano F, Antonelli-Incalzi R, Grassi V, Melillo G, Oliveri D, Rengo F. Quality control of spirometry in the elderly. The SARA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1094-100.
219. Enright PL, Beck KC, Sherrill DL. Repeatability of spirometry in 18,000 adult patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 235-8.
220. Bellia V, Sorino C, Catalana F, Augugliaro G, Scichilone N, Pistelli R, Pedone C, Antonelli-Incalzi R. Validation of FEV6 in the elderly: correlates of performance and repeatability. *Thorax* 2008; 63: 60-6.
221. Tashkin DP, Detels R, Simmons M, Liu H, Coulson SAH, Sayre J, Rokaw S. The UCLA population studies of COPD: impact of air pollution and smoking on annual change in FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1209-17.
222. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, et al. The Lung Health Study: Airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 301-10.
223. Hansen EF, Phanareth K, Laursen LC, Kok-Jensen A, Dirksen A. Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1267-71.
224. Celli BR, Calverley PM, Rennard SI, Wouters EF, Agusti A, Anthonisen N, Macnee W, Jones P, Pride N, Rodriguez-Roisin R, Rossi A, Wanner A. Proposal for a multidimensional staging system for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005; 99: 1546-54.
225. Tonnel AB, Tillie-Leblond I, Attali V, Bavelele Z, Lagrange O. Predictive factors for evaluation of response to fluticasone propionate/salmeterol combination in severe COPD. *Respir Med* 2011; 105: 250-8.
226. Calverley PMA, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. For the ISOLDE study investigators. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive respiratory disease. *Thorax* 2003; 58: 659-64.
227. Sorino C, Sherrill D, Guerra S, Enright P, Pedone C, Augugliaro G, Scichilone N, Battaglia S, Antonelli-Incalzi R, Bellia V. Prognostic value of FEV1/FEV6 in elderly people. *Clin Physiol Funct Imaging* 2011; 31: 101-7.
228. Hutchinson J. On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. *Med Chir Trans* 1846; 29: 132-252.

229. Jegal Y, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Do Lee S, Koh Y, et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 639–44.
230. Mannino DM, Doherty DE, Sonia Buist A. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: Findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med* 2006; 100: 115–22.
231. Scarlata S, Pedone C, Fimognari FL, Bellia V, Forastiere F, Incalzi RA. Restrictive pulmonary dysfunction at spirometry and mortality in the elderly. *Respir Med* 2008; 102: 1349–54.
232. Lange P, Nyboe JR, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Spirometric findings and mortality in never-smokers. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 867–73.
233. Dunhill MS. The anatomy of restrictive lung disease. *Hum Pathol* 1970; 1: 265–74.
234. Fimognari FL, Pasqualetti P, Moro L, Franco A, Piccirillo G, Pastorelli R, et al. The association between metabolic syndrome and restrictive ventilatory dysfunction in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 760–5.
235. Antonelli-Incalzi R, Pedone C, Cesari M, Di Iorio A, Bandinelli S, Ferruci L. Relationship between the occiput-wall distance and physical performance in the elderly: A cross sectional study. *Aging Clin Exp Res* 2007; 19: 207–12.
236. Leech JA, Dulberg C, Kellie S, Pattee I, Gay J. Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 68–71.
237. Lange P, Nyboe J, Jensen G, Schnohr P, Appleyard M. Ventilatory function impairment and risk of cardiovascular death and of fatal or non-fatal myocardial infarction. *Eur Respir J* 1991; 4: 1080–7.
238. Pedone C, Belli V, Sorino C, Forastiere F, Pistelli R, Antonelli-Incalzi R. Prognostic significance of surrogate measures for forced vital capacity in an elderly population. *J Am Med Dir Assoc* 2010; 11: 598–604.
239. Sorino C, Sherrill D, Guerra S, Enright P, Pedone C, Augugliaro G, Scichilone N, Battaglia S, Antonelli-Incalzi R, Bellia V. Prognostic value of FEV1/FEV6 in elderly people. *Clin Physiol Funct Imaging* 2011; 31: 101–7.
240. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 158–64.
241. Lau AC, Yam LY, Poon E. Hospital re-admission in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2001; 95: 876–84.

242. Garcia-Aymerich J, Monso E, Marrades RM, Escarrabill J, Felez MA, Sunyer J, Anto JM. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1002–7.
243. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Anto JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003; 58: 100-5.
244. Wang Q, Bourbeau J. Outcomes and health-related quality of life following hospitalization for an acute exacerbation of COPD. *Respirology* 2005; 10: 334–40.
245. Gadoury MA , Schwartzman K , Rouleau M, Maltais F , Julien M, Beaupre A, Renzi P, Begin R, Nault D, Bourbeau J. Self-management reduces both short-and long-term hospitalisation in COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 853–7.
246. Garcia-Aymerich J, Monso E, Marrades RM, Escarrabill J, Felez MA, Sunyer J, Anto JM. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1002–7.
247. Connolly MJ, Lowe D, Anstey K, Hosker HSR, Pearson MG, Roberts CM. Admissions to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: effect of age related factors and service organization. *Thorax* 2006; 61: 843–8.
248. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sanchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group. *Respiration* 2000; 67: 495–501.
249. Garcia-Aymerich J, Barreiro E, Farrero E, Marrades RM, Morera J, Anto JM. Patients hospitalized for COPD have a high prevalence of modifiable risk factors for exacerbation. *Eur Respir J* 2000; 16: 1037–42.
250. Cao Z, Ong KC, Eng P, Tan WC, Ng TP. Frequent hospital readmissions for acute exacerbation of COPD and their associated factors. *Respirology* 2006; 11: 188–95.
251. Pouw EM, Ten Velde GP, Croonen BH, Kester AD, Schols AM, Wouters EF. Early non-elective readmission for chronic obstructive pulmonary disease is associated with weight loss. *Clin Nutr* 2000; 19: 95–9.
252. Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, Lindberg E, Hallin R, Ulrik C S, Brøndum E, Nieminen MM, Aine T, Bakke P. Risk factors for rehospitalisation in

- COPD: role of health status, anxiety and depression. *Eur Respir J* 2005; 26: 414–19.
253. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP, UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171-8.
 254. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med* 1986; 105: 503-7.
 255. Kuller LH, Ockene J, Meilahn E, Svendsen KH. Relation of forced expiratory volume in one second (FEV1) to lung cancer mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Am J Epidemiol* 1990; 132: 265-74.
 256. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Marcus EB, Buist AS. Prospective study of pulmonary function and lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 307-11.
 257. Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT. Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women nonsmokers. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 13-20.
 258. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1475-80.
 259. Papi A, Casoni G, Caramori G, Guzzinati I, Boschetto P, Ravenna F, et al. COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung carcinoma. *Thorax* 2004; 59: 679-81.
 260. Tockman MS, Anthonisen NR, Wrigth EC, Donithan M.G. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 1987; 106:512-8.
 261. O'Byrne KJ, Dalgleish AG. Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy. *Br J Cancer* 2001; 85: 473-83.
 262. Chiarugi V, Magnelli L, Gallo O. Cox-2, iNOS and p53 as play-makers of tumor angiogenesis. *Int J Mol Med* 1998; 2: 715-9.
 263. Papaioannou AI, Kostikas K, Kollia P, Gourgoulisanis KI. Clinical implications for vascular endothelial growth factor in the lung: friend or foe? *Respir Res* 2006; 7: 128.
 264. MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 258-66.
 265. Barreiro E, Gea J, Corominas JM, Hussain SN. Nitric oxide synthases and protein oxidation in the quadriceps femoris of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 29: 771-8.

266. Masri FA, Comhair SA, Koeck T, Xu W, Janocha A, Ghosh S, et al. Abnormalities in nitric oxide and its derivatives in lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 597-605.
267. Abal Arca J, Parente Lamelas I, Almazán Ortega R, Blanco Pérez J, Toubes Navarro ME, Marcos Velázquez P. Cáncer de pulmón y EPOC: una asociación frecuente. *Arch Bronconeumol* 2009; 45: 502-7.
268. Vibhuti A, Arif E, Deepak D, Singh B, Qadar Pasha MA. Correlation of oxidative status with BMI and lung function in COPD. *Clin Biochem* 2007; 40: 958-63.
269. Foschino Barbaro MP, Carpagnano GE, Spanevello A, Cagnazzo MG, Barnes PJ. Inflammation, oxidative stress and systemic effects in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007; 20: 753-63.
270. Skyba P, Kluchova Z, Joppa P, Petrasova D, Tkacova R. Nutritional status in relation to respiratory impairment and systemic inflammation in patients with acute exacerbations of COPD. *Med Sci Monit* 2009; 15: CR528-33.
271. Dudgeon DJ, Kristjanson L, Sloan JA, Lertzman M, Clement K. Dyspnea in cancer patients: prevalence and associated factors. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21: 95-102.
272. Barreiro E. EPOC y cancer de pulmón. *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 399-401.
273. Lee G, Walser TC, Dubinett SM. Chronic inflammation, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15: 303-7.

VIII. ABREVIATURAS

ATS: *American Thoracic Society*

Bd: Broncodilatador

BMI: *Body Mass Index* o índice de masa corporal

BOLD: Burden of Obstructive Lung Disease

BTS: *British Thoracic Society*

CIE-9: 9ª revisión de la Clasificación Internacional de enfermedades

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos

CNLD: *Chronic Non specific Lung Disease*

COLD: *Chronic Obstructive Lung Disease*

COPD: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

CRDQ: *Chronic Respiratory Disease Questionnaire*

CTS: *Canadian Thoracic Society*

DALY: *Disability Adjusted Life Year* o años de vida ajustados por discapacidad

EELV: Volumen pulmonar teleespiratorio

EPI-SCAN: *EPIdemologic Study of COPD in Spain*

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERS: *European Respiratory Society*

FVC: Capacidad vital forzada

FEF_{25%}: Flujo espiratorio forzado al 25% de la capacidad vital forzada

FEF_{25-75%}: Flujo espiratorio entre el 25% y el 75% de la capacidad vital forzada

FEF_{50%}: Flujo espiratorio forzado al 50% de la capacidad vital forzada

FEF_{75%}: Flujo espiratorio forzado al 75% de la capacidad vital forzada

FEV₁/FEV₆: Cociente entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y el volumen espiratorio forzado a los 6 segundos

FEV₁/FVC: Cociente entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y la capacidad vital forzada

FEV₁/SVC: Cociente entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y la capacidad vital lenta o índice de Tiffeneau

FEV₁: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

FEV₆: Volumen espiratorio forzado a los 6 segundos

FIF_{50%}: Flujo inspiratorio forzado al 50% de la capacidad vital forzada

FIV₁: Volumen inspiratorio forzado en el primer segundo

FRC: Capacidad residual funcional

GOLD: *Global Obstructive Lung Disease*

GRD: Grupo relacionado con el diagnóstico

IC/TLC: Cociente entre la capacidad Inspiratoria y la capacidad pulmonar total o fracción inspiratoria

IC: Capacidad Inspiratoria

Índice ADO: *Age - Disnea - Obstruction*

Índice BODE: *Body mass index - airflow Obstruction - Disnea - Exercise*

IVC: Capacidad vital inspiratoria

LABA: Agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada

LAMA: Anticolinérgicos de acción prolongada

LHS: *Lung Health Study*

LLN: *Lower Limit of Normality* o límite inferior de la normalidad

MTT: Tiempo de tránsito medio

NAC: N-Acetilcisteína

NHANES: *National Health and Nutrition Examination Survey*

NHLBI: *National Heart, Lung and Blood Institute*

OCD: Oxigenoterapia continua domiciliaria

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: Proteína C reactiva

PEEP: *Positive End Espiratory Pressure* o presión positiva al final de la espiración

PEF: Flujo espiratorio máximo

Peso GRD-AP: Peso del grupo relacionado con el diagnóstico - "all patients"

RV: Volúmen residual

SABA: Agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta

SAHS: Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño

SAMA: Anticolinérgicos de acción corta

SaRA: *Salute Respiratoria nell'Anziano*

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

SF-36: *Short Form 36*

SGRQ: *Saint George's Respiratory Questionnaire*

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*

SVC: Capacidad vital lenta

TLC: Capacidad pulmonar total

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VC: Capacidad vital

VEGF: Factor de crecimiento de endotelio vascular

VER: Volumen de extrapolación retrógrada

Vr: Volumen de relajación

VT: Volumen corriente